

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni

Disertační práce

Plzeň 2021

MUDr. Jan OPATRNÝ

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni



Studijní program: vnitřní lékařství

Vztahy mezi echokardiografickými veličinami a glomerulární a tubulární funkcí ledvin u kardiologických pacientů

Associations between echocardiographic markers and glomerular and tubular kidney functions in cardiologic patients

Disertační práce

Školitel: prof. MUDr. Karel Matoušovic, DrSc.

Konzultant: prof. MUDr. Richard Rokyta, PhD.

Plzeň, 2020

MUDr. Jan Opatrný

Abstrakt

Úzký vztah mezi funkcemi ledvin a srdce je dlouhodobě znám. Ve 2. polovině 20. století mnoho studií dokumentovalo úlohu ledvin v regulaci krevního tlaku. Od začátku 21. století mnoho nálezů osvětlilo roli poškozené ledvinové funkce jako rizikového faktoru postižení srdce.

Těsná spojitost mezi poruchami srdeční a ledvinové funkce je podmíněna řadou společných patofyziologických mechanismů. Je překvapující, že termíny kardiorenální a renokardiální syndromy se dostaly do širšího povědomí kliniků teprve v posledních 15 letech. Některé spojitosti mezi echokardiografickými známkami systolické a diastolické srdeční dysfunkce a glomerulární funkcí ledvin již byly popsány. Vztahy mezi kardiorenálním syndromem a echokardiografickými nálezy ve vztahu ke koncentrační kapacitě ledvin jsou neznámé.

Je známo, že již lehká renální insuficience zvyšuje riziko mortality u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. Zatím není dostatek důkazů o vlivu pouze přechodného snížení renální funkce na mortalitu u ischemické choroby srdeční.

Cílem naší studie bylo nalézt:

- A) Souvislosti mezi echokardiografickými známkami systolické a diastolické srdeční dysfunkce, eGFR a koncentrační kapacitou ledvin.
- B) Který z echokardiografických parametrů systolické a diastolické srdeční funkce koreluje více s parametry glomerulární a tubulární funkce ledvin?
- C) Který ze dvou parametrů glomerulární funkce, tj. hladiny cystatinu C v séru a eGFR odvozená od cystatinu nebo hladiny kreatininu v séru a eGFR-MDRD, MDRD je eGFR odvozen od kreatininu, jsou více senzitivními parametry echokardiografických známek systolické a diastolické srdeční dysfunkce?
- D) Mortalitní riziko pouze přechodného snížení renální funkce u pacientů hospitalizovaných pro akutní infarkt myokardu

Hlavní výsledky: u kardiologických pacientů jsme prokázali přesvědčivou vazbu mezi echokardiografickými veličinami a funkční schopností dvou základních segmentů nefronu, tj. glomerulů a tubulů. Echokardiografické veličiny charakterizující systolickou a diastolickou srdeční dysfunkci byly ve významném vztahu jak ke glomerulární, tak ke koncentrační schopnosti ledvin.

S klesající ejekční frakcí levé komory klesala jak glomerulární filtrace, tak maximální koncentrační schopnost ledvin. Vlna A (maximální rychlost transmitrálního průtoku na konci diastoly), Ea (maximální rychlost pohybu mitrálního prstence v časně diastole a E/A (E je maximální rychlost průtoku mitrální chlopní na začátku diastoly) byly nejčastější parametry diastolické srdeční dysfunkce spojené s poklesem glomerulární filtrace a koncentrační schopnosti ledvin. Vlna E a DT (decelerační čas vlny E) byly zřídka spojeny se snížením renální funkce. Plocha levé síně a endsystolický průměr levé komory byly echokardiografické strukturální parametry, které korelovaly s glomerulární funkcí odvozenou od hladiny cystatinu v séru. Koncentrační kapacita ledvin klesala simultánně s dilatací levé síně. Současný pokles glomerulární filtrace a renální koncentrační kapacity doprovázel systolickou i diastolickou srdeční dysfunkci.

V rámci kardiorenálního syndromu je hladina cystatinu v séru a eGFR z něho odvozená citlivějším korelátem současné poruchy ledvin než hladina kreatininu v séru a eGFR-MDRD.

I pouze přechodné snížení ledvinové funkce u pacientů po infarktu myokardu vede ke zvýšení rizika mortality.

Klíčové slova: kardiorenální syndrom; echokardiografie; eGFR; koncentrační schopnost ledvin; mortalitní riziko; ischemická choroba srdeční.

Abstract

A close relation between the kidneys and the heart functions is a long lasting clinical experience. In the second half of the XXth century, many studies documented a role of the kidneys in blood pressure regulation. Since the beginning of the XXI century, many findings have highlighted a role of a damaged kidney function as a risk factor for the heart injury.

A close link between the heart and kidney functions is mediated by many common pathophysiologic mechanisms. It is surprising, that terms cardio-renal and renocardiac syndromes have got in a common awareness of clinicians only in the last 15 years. Some links between echocardiographic signs of the systolic and diastolic heart dysfunction and the glomerular kidney function has already been described. Relations between the cardiorenal syndrome and echocardiographic findings versus the renal concentrating capacity are unknown. It is well established, that even mild renal insufficiency increases the mortality risk in ischemic heart disease patients. A question arises, if only a transient decrease of the renal function influences a mortality risk in ischemic heart disease patients.

The aim of our study was to find out:

- A) The associations between the echocardiographic signs of systolic and diastolic heart dysfunction, the eGFR and the kidney concentrating capacity
- B) Which of the echocardiographic parameters of systolic and diastolic heart function correlate most closely with glomerular and tubular kidney function parameters?
- C) Which of two parameters of glomerular function, i.e. cystatin C serum levels and eGFR-cystatin C or creatinine serum levels and eGFR-MDRD are more sensitive parameters of echocardiographic signs of systolic and diastolic heart dysfunction.
- D) A mortality risk of the transient renal function decrease in patients hospitalized for myocardial infarction

Main results: There is the convincing relation between the echocardiographic findings and the functional ability of the two fundamental nephron segments, i.e., the glomeruli and tubules. The echocardiographic signs characterizing

systolic and diastolic heart dysfunction correlated both with the eGFR and the kidney concentrating capacity.

Both glomerular filtration rate and the kidney concentrating capacity were decreasing simultaneously with the decreasing left ventricle ejection fraction. The A (peak velocity of late diastolic filling due to atrial contraction), Ea (peak early diastolic mitral annular velocity), and E/A (E is the peak velocity of early diastolic filling) were the most frequent parameters of the diastolic heart dysfunction associated with the glomerular filtration rate and the kidney concentrating capacity decreases. The E and DT (the deceleration time of E wave) were rarely connected with the renal function decrease. The left atrium area and left ventricle ESD (the end-systolic left ventricle diameter) were the echocardiographic structural parameters which correlated with the glomerular function estimated from cystatin C serum levels. The kidney concentrating capacity decreased simultaneously to the left atrium enlargement. The parallel decrease of eGFR and renal concentrating capacity accompanied both systolic and diastolic heart dysfunction. We conclude that the cystatin C serum level and eGFR-cystatin C are the more sensitive correlates of a damaged kidney function than the serum creatinine level and eGFR-MDRD in the cardio-renal syndrome.

Even temporary renal function decrease in patients with myocardial infarction increases their mortality risk.

Key words: cardio-renal syndrome; echocardiography; eGFR; kidney concentrating ability; mortality risk; coronary artery disease.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavené kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Plzni

MUDr. JAN OPATRNÝ

Podpis

Poděkování

V první řadě chci poděkovat mému školiteli, prof. MUDr. Karlu Matoušovicovi, DrSc., za pomoc při výběru tématu, za velmi cenné odborné připomínky a za vedení během celého studia. Stejně tak mému konzultantovi, prof. MUDr. Richardu Rokytovi, Ph.D.

Dále děkuji doc. RNDr. Ladislavu Pecenovi, Ph.D. za pomoc se statistickým zpracováním, Ing. Václavu Vejvodovi za pomoc při grafické úpravě práce a zdravotní sestře, Ivetě Krausové za provádění laboratorních náběrů.

Děkuji mému otci, prof. MUDr. Karlu Opatrnému, DrSc., za motivaci k zahájení doktorského studia a za podporu mému bratrovi, prof. MUDr. Karlu Opatrnému, DrSc. (jr.) a prof. MUDr. Sylvii Opatrné, Ph.D. Všem bohužel in memoriam.

V neposlední řadě chci poděkovat mým dcerám, Elišce a Anežce a jejich partnerům, za velkou morální pomoc.

Obsah

Abstrakt	3
Prohlášení	7
Poděkování	8
Obsah	9
Seznam zkratk	11
Přehled publikovaných prací autora	13
1 Úvod	15
2 Přehled o současném stavu problematiky	17
2.1 Kardiorenální syndrom	17
2.1.1 Definice a dělení KRS	17
2.1.2 Stručná patofyziologie krevního oběhu u KRS	20
2.1.3 Léčba KRS	24
2.1.4 Nová klasifikace kardiorenálního syndromu (KRS)	26
2.1.5 Močové biomarkery kardiorenálního syndromu	30
2.1.6 Kardiorenální syndrom a koncentrační schopnost ledvin	31
2.2 Ischemická choroba srdeční a renální insuficience	34
3 Východisko, hypotéza a cíl studie	35
4 Metodika	36
4.1 Protokol první části studie:	36
4.2 Výběr pacientů	36
4.3 Skupiny pacientů	38
4.4 Průběh studie	40
4.5 Echokardiografie	41
4.5.1 Hodnocení systolické funkce LK:	41
4.5.2 Hodnocení diastolické funkce LK:	42
4.6 Selektivní koronarografie	42
4.7 CT angiografie koronárních tepen	43
4.8 Statistická metodika	43
4.9 Protokol druhé části naší studie	44
5 Výsledky	46

5.1	EF LK a poruchy glomerulární a tubulární funkce ledvin	46
5.2	Diastolická dysfunkce a poruchy tubulární a glomerulární funkce ledvin	56
5.2.1	Vztahy mezi diastolickou funkcí srdce a ledvinnými funkcemi ..	56
5.2.2	Nejčastější spojitosti mezi ECHO známkami diastolické dysfunkce a funkcí ledvin	57
5.3	Grafické znázornění vztahů mezi ECHO znaky diastolické dysfunkce a koncentrační schopností ledvin	61
5.4	Grafické znázornění vztahů mezi ECHO znaky diastolické dysfunkce versus S-cystatin C, eGRF-cystatin C, S-kreatinin, eGFR-MDRD	67
5.5	Vztahy mezi vyhraněným ECHO typem srdeční dysfunkce a ledvinami	75
5.6	Vztahy mezi glomerulární funkcí a koncentrační schopností ledvin ..	76
5.7	Výsledky druhé části naší práce	79
6	Diskuse	80
6.1	Vztahy mezi systolickou funkcí srdce (EF LK) a odchylkami glomerulární funkce (S-kreatinin, S-cystatin C, eGFR- MDRD, eGFR-cystatin C)	80
6.2	Vztahy mezi systolickou funkcí srdce (EF LK) a odchylkami tubulární funkce (koncentrační schopnost ledvin)	80
6.3	Vztahy mezi diastolickou funkcí srdce a odchylkami glomerulární funkce (S-kreatinin, S-cystatin, eGFR- MDRD, eGFR-cystatin C)	81
6.4	Vztahy mezi diastolickou dysfunkcí a odchylkami tubulární funkce ledvin (maximální koncentrační schopnost, mikroalbuminurie, NAG, NGAL).....	82
6.5	Které echokardiografické veličiny nejčastěji korelovaly s funkcí ledvin	83
6.6	Vztahy mezi echokardiografickými nálezy a mikroalbuminurií, NAG a NGAL	84
6.7	Vztahy mezi glomerulární a tubulární funkcí ledvin u kardiorenálního syndromu	85
6.8	Riziko mortality pacientů po infarktu myokardu v souvislosti s renální funkcí.....	86
7	Závěry.....	87
8	Seznam použité literatury.....	88
9	Další publikace autora.....	102

Seznam zkratek

A	Vrcholová rychlost plnění levé komory v pozdní diastole – peak velocity of late diastolic filling due to atrial contraction
BSA	Tělesný povrch – Body surface area
CT	Výpočetní tomografie – Computed tomography
DT	Decelerační čas vlny E – Deceleration time of E wave
E	Vrcholová rychlost plnění levé komory v časně diastole – peak velocity of early diastolic filling
Ea	Rychlost pohybu mitrálního prstence v časně diastole – peak early diastolic mitral annular velocity
EDD – LK	Diametr levé komory na konci diastoly – left ventricle end – diastolic diameter
EF	Ejekční frakce – ejection fraction
eGFR	Odhadovaná glomerulární filtrace – estimated glomerular filtration rate
eGFR – cystatin	Odhadovaná glomerulární filtrace dle cystatinu C – eGFR estimated from cystatin C serum level
eGFR – MDRD	Odhadovaná glomerulární filtrace dle kreatininu – eGFR estimated from serum creatinine level
ESD – LK	Diametr levé komory na konci systoly – left ventricle end – systolic diameter
FGF – 23	Fibroblastový růstový faktor – Fibroblast growth factor 23
HfmrEF	Srdeční selhání s ejekční frakcí ve středním pásmu – Heart failure with mid-range ejection fraction
HfpEF	Srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí – Heart failure with preserved ejection fraction
HfrEF	Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí – Heart failure with reduced ejection fraction
HLK	Hypertofie levé komory – left ventricle hypertrophy
ICHS	Ischemická choroba srdeční – ischemic heart disease
KRS	Kardiorenální syndrom – cardio-renal syndrome
LA	Levá síň – Left atrium
LAE	Zvětšení levé síně – Left atrial enlargement
LAP	Tlak v levé síni – Left atrial pressure
LK	Levá komora – left ventricle
LS	Levá síň – left atrium

M – mode	jednorozměrné zobrazení v echokardiografii – M (motion) -mode
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NAG	N-acetyl – β -D glukózaminidáza
NGAL	Lipokalin asociovaný s gelatinázou neutrofilů – Neutrophil gelatinase – associated lipocalin
RAAS	Systém renin – angiotenzin – aldosteron – Renin angiotensin aldosterone systém

Přehled publikovaných prací autora

Původní vědecké práce

OPATRNÝ Jan, ROKYTA Richard, OPATRNÁ Sylvie †, RACEK Jaroslav, TREFIL Ladislav, VEJVODA Václav, MATOUŠOVIC Karel

Vztahy mezi echokardiografickými veličinami a glomerulární a tubulární funkcí ledvin u kardiologických pacientů

Aktuality v nefrologii, ročník 26, 2020, číslo 4, s 122-133

MAYER, Otto, SEIDLEROVÁ Jitka, BRUTHANS Jan, OPATRNÝ Jan, HROMÁDKA Milan, JIRÁK Josef a FILIPOVSKÝ Jan.

The prognostic impact of renal function decline during hospitalization for myocardial infarction. *Journal of Comparative Effectiveness Research* [online]. 2021, **10**(3), 219-228 [cit. 2021-03-10]. ISSN 2042-6305. Dostupné z: doi:10.2217/ce-2020-0085 **IF 2.268**

Přehledová práce

OPATRNÝ Jan, MATOUŠOVIC Karel, OPATRNÁ Sylvie †, ROKYTA Richard

Kardiorenální syndrom – nová klasifikace?

Aktuality v nefrologii, ročník 23, 2017, číslo 1, s 34-39

Práce navazující na danou problematiku

BURKERT Jan, STEKLACOVA Anna, ROSSMANN Pavel, SPATENKA Jaroslav, OPATRNÝ Jan, MATOUŠOVIC Karel

Moderately Decreased Dietary Salt Intake Suppresses the Progression of Renal Insufficiency in Rats with 5/6 Nephrectomy

Advances in Nephrology, volume 2014(2014), Article ID 701487, 5 pages

OPATRNÁ Sylvie, OPATRNÝ Jan

Vitamin K2, cévní kalcifikace a kardiovaskulární onemocnění v obecné populaci a u dialyzovaných pacientů

Postgraduální nefrologie. 2019, ročník 17, číslo 1, s 3-5

MATOUŠOVIC Karel, BURKERT Jan, ŠPATENKA Jaroslav, HÁČEK Jaromír, JONÁŠ David, OPATRŇY Jan

Biopsie nulté hodiny u zemřelých dárců ledviny. Vztah k funkci štěpu dítěte
Aktuality v nefrologii, ročník 26, 2020, číslo 2, s 65-69

OSMANCIK Pavel, HERMAN Dalibor, NEUZIL Petr, HALA Pavel, TABORSKY Milos, KALA Petr, POLOCZEK Martin, STASEK Josef, HAMAN Ludek, BRANNY Marian, CHOVANCIK Jan, CERVINKAa Pavel, HOLY Jiri, KOVARNIK Tomas, ZEMANEK David, HAVRANEK Stepan, VANCURA Vlastimil, OPATRNY Jan, PEICHL Petr, TOUSEK Petr, LEKESOVA Veronika, JARKOVSKY Jiri, NOVACKOVA Martina, BENESOVA Klara, WIDIMSKY Petr, REDDY Vivek

Left Atrial Appendage Closure v.s. Target-Specific Oral Anticoagulants in High-Risk, Patients with Atrial Fibrillation

J Am Coll Cardiol. 2020, Jun, 30;75(25):3122-3135 doi: 10.1016/j.jacc.2020.04067. PMID: 32586585 Clinical Trial. **IF 20.589**

MAYER Otto jr., BRUTHANS Jan, SEIDLEROVÁ Jitka, KARNOSOVÁ Petra, MATEŘÁNKOVÁ Markéta, GELŽINSKÝ Julius, RYCHECKÁ Martina, OPATRŇY Jan, WOHLFART Peter, KUČERA Radek, TREFIL Ladislav, CIFKOVÁ Renata, FILIPOVSKÝ Jan, VERMEER Cees

The Coincidence of Low Vitamin K Status and High Expression of Growth Differentiation Factor 15 May Indicate Increase Mortality Risk in Stable Coronary Heart Disease Patient

Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.

<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.09.015>. **IF 3.7**

HROMADKA Milan, OPATRNY Jan, SUCHY David, BRUTHANS Jan, JIRAK Josef, MAYER Otto

Uricemia and Mortality Risk in Patients Hospitalized for Acute Myocardial Infarction

V recenzním řízení

1 Úvod

Navzdory tomu, že je dlouho známa těsná spojitost mezi poruchami srdeční a ledvinové funkce, dostal se pojem kardiorenálního a renokardiálního syndromu do širšího povědomí v klinické praxi teprve v posledních 15 letech. Vzájemná závislost obou systémů je tak těsná, že se někdy nepodaří objasnit, zda primární příčinou je porucha srdce či ledvin. Změny jak srdeční tak ledvinové činnosti působí v mnoha ohledech podobné odchylky v aktivitě či činnosti mnoha životních dějů, např. vegetativního nervového systému, renin-angiotensin-aldosteronového systému, antidiuretického hormonu, dalších vasoaktivních působků (endotelin, natriuretické peptidy, prostaglandiny aj.), krevním zásobením různých orgánů, ve složení vnitřního prostředí, v rozvoji přidružených změn jako je urychlení rozvoje aterosklerózy či kalcifylaxe, embolizace, poškození v důsledku podávaných léků, případně jejich změněném vylučování ledvinami. Řada léků, které jsou nezbytné jak v kardiologii, tak v nefrologii má závažné nežádoucí účinky na druhý orgánový systém. Z tohoto hlediska jsou zejména významné inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (ACEI) či sartany, diuretika a kontrastní látky.

Zásadním nebezpečím ACEI či sartanů pro renální pacienty je náhlý pokles glomerulární filtrace, někdy, zejména u pacientů s pokročilou aterosklerózou v ledvinách, až akutní selhání ledvin. Na druhé straně vzestup sérové hladiny kalia po těchto léčích i když většinou pomalý, je rizikovým faktorem pro vznik srdečních arytmií, někdy až zástavy srdeční činnosti v diastole. Diuretika, nezbytné léky u městnavé srdeční slabosti, mohou snížit cirkulující objem natolik, že poklesne průtok krve ledvinami a glomerulární filtrace, v extrémních případech až do stadia akutního selhání.

Kontrastní media, bez nichž se současná kardiologie (a lékařství obecně) neobejde, snižují mnoha mechanismy funkci ledvin. Rizikovými faktory pro rozvoj renální insuficience po podání kontrastních látek je dehydratace, preeexistující poškození ledvin, diabetes mellitus a podávané léky (ACEI, diuretika). Základní prevencí vzniku této poruchy je maximální hydratace během vyšetření.

Kardiovaskulární chirurgické výkony jsou velkou zátěží pro ledviny a i při nynějších k dokonalosti vyvinutých postupech není nutnost následné dialýzy po provedeném výkonu výjimkou.

Neobyčejný význam pro současné poškození ledvin a srdce má arteriální hypertenze. Esenciální hypertenze, není-li dobře léčena, vede k pomalému (při dekompenzaci až k náhlému) poškození ledvin. Také většina ledvinových onemocnění je provázána hypertenzí, působenou mnoha mechanismy. Zásadní pro rozvoj renální hypertenze je zvýšený minutový srdeční výdej a zvýšená celková periferní rezistence. Na výše popsaných, ukázkových dějích v rámci

kardiorenálního syndromu, se uplatňují mnohé mechanismy, jimž se detailněji věnujeme v následujících kapitolách.

Cílem naší studie je pouze příspěvek k malé části kardiorenální problematiky, studium vztahů mezi echokardiografickými ukazateli systolické a diastolické funkce levé komory a jejich dopadem na glomerulární a tubulární funkci ledvin a prognostický význam pouze přechodného snížení ledvinové funkce u akutního infarktu myokardu.

2 Přehled o současném stavu problematiky

2.1 Kardiorenální syndrom

První pozorování o úzkém a oboustranném vztahu mezi srdcem a ledvinami je známo již od roku 1827. Tehdy Richard Bright, objevitel glomerulonefritídy (Brightova choroba) pozoroval, že v povražené moči nemocných s otoky vznikne sraženina. Když tyto pacienty později pitval, zjistil, že jejich ledviny jsou svráštělé a že mají hypertrofické srdce (Bright, R., 1827; Matoušovic, K., 2011).

Ve 2. polovině 20. století přinesla řada studií doklady o úloze ledvin v regulaci krevního tlaku (Brod, J. et al., 1954; Jirka, J. 1958; Brod, J. et al., 1959, Brod, J. et al., 1962, Brod, J. et al., 1966; Jirka, J., 1973; Jirka, J., 1980). Intenzivní výzkum v této oblasti začal však až po roce 2003, kdy se sešla skupina expertů, kardiologů a nefrologů a poukázala na postižení ledvin jako na rizikový faktor srdečních onemocnění. Prokázali, že i mírné snížení funkce ledvin či přítomnost i malého nadnormálního množství albuminu v moči je spojeno s častějším výskytem srdečních chorob. Až později vznikl pojem kardiorenální syndrom (KRS) (Ronco, C. et al., 2008).

2.1.1 Definice a dělení KRS

První definice KRS byla provedena skupinou vědeckých pracovníků z National Heart, Lung and Blood Institute v r. 2004, která KRS definovala jako stav, kdy kardiorenální dysregulace vede k tomu, že léčba zaměřená na odstranění příznaků městnavého srdečního selhání je limitována dalším poklesem funkce ledvin. Tak vznikla nová entita – kardiorenální syndrom. Ve snaze vyjádřit lépe oboustranný patofyziologický vztah mezi srdcem a ledvinami vytvořil v r. 2008 Ronco a spolupracovníci novou definici KRS, podle které jde o onemocnění srdce a/nebo ledvin, kdy akutní nebo chronická dysfunkce jednoho orgánu vede k onemocnění orgánu druhého (Ronco, C. et al. 2008).

Podle této definice byl KRS rozdělen do 5 typů. (tab. 1)

Tab. 1 Klasifikace KRS (upraveno dle Ronco, C. et. al., 2008).

Typ KRS	Název	Popis
I	Akutní kardiorenální	Akutní kardiální dysfunkce vedoucí k akutnímu poškození ledvin
II	Chronický kardiorenální	Chronické selhání srdce vedoucí k renální dysfunkci
III	Akutní renokardiální	Akutní poškození ledvin vedoucí k akutní kardiální dysfunkci
IV	Chronický renokardiální	Chronické renální selhání vedoucí ke kardiální dysfunkci
V	Sekundární	Systémové onemocnění vedoucí k dysfunkci srdce i ledvin

V. Akutní kardiorenální syndrom

Tento typ je charakterizován akutním zhoršením srdeční funkce, které vede k akutnímu poškození ledvin.

Existují 4 podtypy KRS I. Typu (Ronco, C. et al., 2012)

- a) nově vzniklé poškození srdce vede k nově vzniklé dysfunkci původně zdravých ledvin
- b) nově vzniklé poškození srdce způsobí akutní zhoršení funkce již chronicky poškozených ledvin
- c) akutní dekompenzace chronického srdečního selhání vede k nově vzniklé renální dysfunkci
- d) akutní dekompenzace chronického srdečního selhání vede k akutnímu zhoršení funkce ledvin na terénu chronické renální insuficience.

Přibližně u 30 % nemocných přijímaných pro akutní dekompenzaci srdečního selhání se vyvine akutní poškození ledvin (Forman, D. E. et al., 2004). Důležitá je časná identifikace akutního poškození ledvin. K tomu by mohly pomoci biomarkery, jako je např. lipokalin neutrofilů asociovaný s gelatinázou (NGAL),(Wagener, G. Et al., 2006). Existuje však práce, která neprokázala, že by sérová hladina NGAL u pacientů s akutním srdečním selháním byla časnějším prediktorem akutního poškození ledvin než hladina kreatininu

(Breidhardt, T. et al., 2012). V klinické praxi se zatím užívání nových biomarkerů rutinně neprosadilo, základ definice akutního poškození ledvin tvoří změny sérového kreatininu a diurézy (Matějovič, M., 2015).

II. Chronický KRS.

Je charakterizován chronickou kardiální dysfunkcí vedoucí k renální dysfunkci. Tento typ je nejčastější a vyvine se u 25-63 % pacientů přijímaných pro městnavé srdeční selhání (Hillege, H. L., et al., 2006; Ronco, C. et al., 2010; Heywood JT, et al., 2007).

Studie CHARM (The Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity) prokázala, že prevalence ledvinné dysfunkce byla přibližně stejná u pacientů se systolickým a diastolickým srdečním selháním (Hillege, H. L. et al., 2006)

III. Akutní renokardiální syndrom

Je charakterizován akutní kardiální dysfunkcí (srdeční dysfunkce, dříve nazývaná uremickou kardiomyopatií, arytmie v důsledku hyperkalemie a jiných poruch ve složení vnitřního prostředí) jako následku akutního selhání ledvin. Popsat epidemiologii tohoto typu je obtížné pro různou definici akutního renálního poškození, různé rizikové faktory pro rozvoj akutní kardiální dysfunkce a pro omezené informace ze studií o vlivu akutního renálního poškození na akutní kardiální dysfunkci, sledovanou jako primární cíl (Ronco, C. et al., 2010).

IV. Chronický renokardiální syndrom

Je charakterizován chronickou renální insuficiencí, která vede ke kardiální dysfunkci (např. k hypertrofii levé komory, diastolické dysfunkci levé komory). Kardiální onemocnění u nemocných s chronickým selháním ledvin jsou častá. Zhoršená kardiální prognóza koreluje se závažností chronického onemocnění ledvin (Ronco, C. et al., 2010). Kardiovaskulární komplikace jsou u nemocných s chronickým onemocněním ledvin hlavní příčinou jejich vysoké úmrtnosti a odpovídají přibližně za 50% úmrtí pacientů léčených chronickou dialýzou (Collins, A. J. et al., 2010).

V. Sekundární KRS

Je charakterizován současnou kardiální a renální dysfunkcí při systémovém onemocnění, akutním nebo chronickým. Potenciální příčiny sekundárního KRS jsou následující: (Cruz, D. N. et al., 2011),

Akutní systémová onemocnění:

- Těžká sepsé/septický šok
- Specifické infekce (HIV, malárie, leptospiróza, virová hepatitida C)
- Léková toxicita (kokain, heroin, blokátory kalciových kanálů, protinádorová chemoterapie)
- Choroby pojiva (systémový lupus erythematoses, sklerodermie, antifosfolipidový syndrom)
- Mikroangiopatie (TIP/HUS, těhotenství, maligní hypertenze)
- Hemoragický šok
- Vaskulitidy
- Malignity (lymfomy/leukémie)

Chronická systémová onemocnění:

- Arteriální hypertenze
- Diabetes mellitus
- Primární/sekundární amyloidóza
- Mnohočetný myelom/paraproteinémie
- Sarkoidóza
- Jaterní cirhóza
- Primární/sekundární plicní hypertenze

Mnoho pacientů se v průběhu svého onemocnění pohybuje mezi jednotlivými typy KRS, což ukazuje na možnost vytvoření „bludného kruhu“ při současné dysfunkci srdce i ledvin (Ronco, C. et al., 2009).

2.1.2 Stručná patofyziologie krevního oběhu u KRS

Vztahy mezi funkcí srdce a ledvin jsou složité a řada otázek patofyziologie KRS není dosud objasněna (Vítko, Š. et al., 2017).

Hemodynamická teorie

Původní patofyziologická teorie KRS byla hemodynamická, která říká, že za pokles ledvinných funkcí u srdečního selhávání zodpovídá nedostatečný průtok krve ledvinami. Dochází k nadměrné aktivaci systému renin–angiotensin–aldosteron (RAAS) v důsledku uvolnění reninu z juxtaglomerulárních buněk, též ke stimulaci sympatického nervového systému, k uvolnění vazopresinu. Existují práce, které tuto teorii nepotvrdily. Např. studie ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization) ukázala, že neexistuje žádný vztah mezi ledvinnými funkcemi a srdečním výdejem a že zvýšení srdečního výdeje nevedlo ke zlepšení renálních funkcí (Nohria, A. et al., 2008). I v dalších pracích bylo ukázáno, že léčba akutního srdečního selhání řízená hemodynamicky, při níž došlo ke zvýšení srdečního výdeje, nevedla k současnému zlepšení ledvinných parametrů (Weinfeld, M.S. et al., 1999).

Znamená to, že pouhou hypoperfuzí ledvin nejde rozvoj kardiorenálního syndromu vysvětlit (Bongartz, L.G., 2005).

Zvýšení centrálního žilního tlaku, intraabdominálního tlaku a tlaku v renálních žilách

Při srdečním selhání dochází ke zvýšení centrálního žilního tlaku i tlaku intraabdominálního, což je spojeno se snížením tlakového gradientu na úrovni glomerulů. Dochází pak ke snížení glomerulární filtrace.

Za zvýšený intraabdominální tlak se považují hodnoty >8 mmHg, za intraabdominální hypertenzi pak tlak >12 mmHg (Drazner, M.H., 2001).

Pacienti s akutní dekompenzací chronického srdečního selhání s výrazně zvýšeným nitrobřišním tlakem měli výrazně nižší glomerulární filtraci než pacienti s normálním nitrobřišním tlakem. Při poklesu nitrobřišního tlaku při léčbě se ledvinová funkce zlepšila.

Při renálním žilním tlaku >20 mmHg dochází k významnému snížení diurézy a při tlaku >25 mmHg dochází k zástavě tvorby moči. (Mullens, W. Et al. 2008 ; Malbrain, M.L. et al. 2006).

Systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

K chronické aktivaci RAAS dochází při chronickém srdečním selhání i při chronickém renálním selhání a vede to k poškození obou orgánů. Renin katalyzuje přeměnu angiotensinogenu na angiotensin I, ze kterého se vlivem konvertujícího enzymu stává angiotensin II. Angiotensin II působí na srdce

negativně, protože zvyšuje jak preload tak afterload, zvyšuje spotřebu kyslíku v myokardu a vede tak k dalšímu zhoršování srdeční funkce. Angiotensin II se též významně podílí na inicializaci vaskulárního zánětu. Aktivuje též NADPH (nikotinamidadenindinukleotidfosfát) oxidázu v endotelových buňkách hladké svaloviny, v buňkách renálních tubulů a v kardiomyocytech, což vede ke vzniku volných kyslíkových radikálů, zvláště superoxidu, které odpovídají za procesy stárnutí, zánět a za dysfunkci orgánů. Oxidativní stres vede k poškození DNA, proteinů, sacharidů a tuků a též k produkci prozánětlivých cytokinů, např. Interleukinu-1, interleukinu-6 a tumor nekrotizujícího faktoru α . Zvláště interleukin-6 stimuluje fibroproliferaci a je odpovědný za fibrózu srdce a ledvin (Bock, J.S. et al., 2010, Hill, M.F. et al., 1996).

Sympatický nervový systém

Chronická aktivace sympatického nervového systému má negativní účinky na kardiovaskulární systém i ledviny. Chronické zvýšení adrenergního tonu vede ke snížení hustoty i senzitivity beta-adrenergních receptorů, zvláště v myokardu. Systolická dysfunkce levé komory pak vede ke snížení průtoku krve ledvinami a ke snížení perfúzního tlaku. To vede k vazokonstrikci, aktivaci ledvinných sympatických nervů a k uvolnění katecholaminů. U nemocných se srdečním selháním a renální dysfunkcí je tato situace umocněna ještě sníženým vylučováním katecholaminů ledvinami. Význam renálního sympatiku má i možné terapeutické využití. U pacientů s arteriální hypertenzí, která byla rezistentní k farmakoterapii, vedla ablace renálního sympatiku nejen k poklesu krevního tlaku, ale též ke zlepšení systolické a diastolické funkce levé srdeční komory a k regresi její hypertrofie (Schleich, M.P. et al., 2009; Brandt, M.C. et al., 2012). Metoda renální denervace není však prováděna rutinně a měla by být rezervována pouze pro specializovaná centra (Schmieder, R.E. et al., 2012; Widimský, P. et al., 2012; Neužil, P. et al., 2012).

Kardiorenální anemie

Anemie je častá jak u nemocných se srdečním selháním, tak u nemocných s chronickým onemocněním ledvin. Anémie vede ke zvýšení mortality, delším hospitalizacím i k častějším rehospitalizacím. Dalo by se tedy předpokládat, že když se upraví anémie, dojde ke zlepšení stavu pacientů po kardiální a renální stránce. Ve všech studiích se to však nepotvrdilo. Ve studii CREATE (Cardiovascular risk reduction by early anemia treatment with Epoetin Beta) se ukázalo, že časná normalizace anemie u nemocných s renální nedostatečností nesnížila riziko vzniku kardiovaskulárních komplikací (Drueke, T.B. et al., 2006). V další studii, TREAT (The trial to reduce cardiovascular events with Anaresp therapy) bylo prokázáno, že u nemocných s diabetem, selháním ledvin

a středně závažnou anémií nemělo podávání ESA (erythropoiesis – stimulating agents) příznivé účinky, naopak měli pacienti větší riziko cévní mozkové příhody (Pfeffer, M.A. et al., 2009). Také ve studii CHOIR (Correction of hemoglobin and outcomes in renal insufficiency) bylo prokázáno, že u pacientů s chronickým renálním onemocněním a anémií byla korekce hemoglobinu spojená se zvýšeným výskytem nežádoucích účinků, zvláště cévních mozkových příhod (Singh, A.K. et al., 2006).

Poruchy kostního a minerálního metabolismu

U většiny pacientů s chronickým onemocněním ledvin se vyvíjejí poruchy minerálního a kostního metabolismu. Ty mohou hrát důležitou roli při vývoji kardio renálního syndromu (Charytan, D.M., 2015). V pozdějších stadiích chronického onemocnění ledvin dochází ke stimulaci příštítných tělísek se zvýšením hladiny parathormonu (PTH) a fibroblastového růstového faktoru (FGF-23). Hyperfosfatemie, zvýšená hladina PTH a FGF-23 souvisejí s kardiovaskulární toxicitou (Scialla, J.J., 2014).

Jednou z hlavních příčin kardiovaskulárních kalcifikací u pacientů s chronickým onemocněním ledvin je hyperfosfatémie. Nebylo však dosud jednoznačně prokázáno, že snížení fosfatemie snižuje mortalitu. Např. ve studii DCOR (Dialysis clinical outcomes revisited) (St. Peter, W.L. et al., 2008) nebylo zjištěno ani snížení mortality, ani morbiditu, ani počtu hospitalizací. Většina studií však svědčí pro opak (Dusilová Sulková, S., 2015).

Kardiovaskulární komplikace (např. hypertrofie LK, snížení kontraktility myokardu, cévní kalcifikace) souvisejí také s deficitem vitamínu D3 (Kienreich, K., 2013). V případě renální insuficience vážne hydroxylace provitaminu D na prvním uhlíku, což přispívá k rozvoji metabolické kostní choroby se současným postižením kostí a cév (Dusilová Sulková, S., 2015).

Byl prokázáno, že vitamin D3 má protizánětlivý účinek a snižuje aktivitu systému RAAS (Panizo, S., 2013). U pacientů s chronickým onemocněním ledvin, kteří byli léčeni parikalcitolem (aktivní vitamin D) došlo ke snížení albuminurie. Ve studii PRIMO (Paricalcitol capsule benefits in renal failure-induced cardiac morbidity) však paricalcitol neměl vliv na hypertrofii levé komory srdeční. U nemocných léčených cinacalcetem sice došlo ke zlepšení parametrů kostního a minerálního metabolismu, avšak bez signifikantního vlivu na kardiovaskulární parametry. Stejně tak ve studii EVOLVE (Evaluation of cinacalcet hydrochloride therapy to lower cardiovascular event) bylo z kardiovaskulárního hlediska prokázáno pouze snížení rizika hospitalizace pro kardiální selhání (Moe, S.M., Thadhani, R., 2013).

Zánět o nízké setrvalé aktivitě

Existují doklady o tom, že na progresi srdečních chorob a chronických onemocnění ledvin se podílí zánět. Jedná se o zánět o nízké, avšak setrvalé aktivitě. Z aktivity zánětu je možno u nemocných s chronickým onemocněním ledvin a se srdečním selháním soudit na kardiovaskulární a celkovou mortalitu (Colombo, P.C., 2012). Byly prokázány četné rizikové faktory, které se u pacientů s chronickým renálním onemocněním a s kardiálním selháním na zánětu o nízké setrvalé aktivitě podílejí. Např. Aktivita sympatického nervového systému, uremické toxiny, vliv dialýzy, oxidativní stres, kouření, obezita, životní styl aj. (Machowska, A., 2016).

2.1.3 Léčba KRS

Nemocní, kteří mají pokročilé chronické onemocnění ledvin jsou v porovnání s běžnou populací, resp. s nemocnými bez onemocnění ledvin, tak specifictí, že byli vyřazeni téměř ze všech klinických studií a neexistují specifická doporučení kardiologických a nefrologických společností ani pro diagnostiku, ani léčbu KRS (Malík, J., 2018, Opatrný, J. 2017)

S vědomím toho, že v současné době neexistuje specifická léčba KRS, která by měla jednoznačný benefit, jsou užívány léky rutinně podávané v kardiologii a nefrologii, např. diuretika, ultrafiltrace, inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteronového systému, vazodilatancia, inotropní léky aj.

Diuretika hrají centrální roli v léčbě srdečního selhání a jsou to léky první volby v emergentních situacích u pacientů s KRS. Tato léčba, směřující k odstranění volumového přetížení je založena na narůstajících důkazech o významu žilního tlaku v patogenezi KRS (Chvojka, J. et al., 2008). Nadměrná dávka diuretik však může vést ke zhoršení renální funkce a ke zvýšení neurohumorální aktivity (Eshaghian, S. et al., 2006). Optimální dávka diuretik proto musí být titrována tak, aby zajistila největší účinnost a nejmenší neurohumorální aktivaci.

Ultrafiltrace (UF) je metoda dekongesce, která by mohla být alternativou k léčbě diuretiky (Constanzo, M.R., 2012). UF může teoreticky omezit nadměrnou neurohumorální aktivaci, někdy spojenou s užíváním kličkových diuretik (Shchekochikhin, D. et al., 2013). Nicméně data z klinických studií o prospěšnosti UF u KRS jsou kontroverzní. Některé studie ukázaly benefit UF oproti diuretické léčbě (Giglioli, C. et al., 2011; Marenzi, G. et al., 2014). Jiná studie (Bart, B.A. et al., 2012) však benefit UF oproti farmakologické terapii

neprokázala. V každém případě však je UF užitečným přístupem u pacientů se selhávající diuretickou terapií.

Inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) hrají klíčovou roli v léčbě pacientů se srdečním selháním, kde v jeho důsledku hrozí renální dysfunkce, zejména u pacientů s již přítomným onemocněním ledvin (Yancy, C.W. et al., 2013). Užitečnost RAAS inhibitorů přesto není v léčbě KRS přesně definována. V přítomnosti preexistujícího ledvinného onemocnění RAAS inhibitory mohou zvýšit hladinu kreatininu a tak vést k terapeutickému dilematu, zda v léčbě pokračovat (Yancy, C.W. et al., 2013). Zvýšení hladiny kreatininu nebo pokles glomerulární filtrace po zahájené léčbě může vést k poklesu renální perfuze, ale nikoliv k ireverzibilnímu poškození ledvin (Bakris, G.L. et al., 2000). Tedy i přes akutní zvýšení hladiny kreatininu tito pacienti z léčby profitují (Bakris, G.L. et al., 2000; Valika, A.A. et al., 2013).

Vazodilatancia, jako nitroglycerin, nesiritid a nitroprusid sodný jsou užívána u akutně dekompenzovaných pacientů s městnavým srdečním selháním. Předpokládá se, že snižují plnicí tlak levé komory a zlepšují tak symptomy. Mohou však též vést k hypotenzi, ke snížení renální perfúze a ke zhoršení ledvinné funkce (Shchekochikhin, D. et al., 2013). Studie s nesiritidem (Acute Study Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure, ASCEND-HF) sice neprokázala zhoršení ledvinné funkce při léčbě, neprokázala však ani ústup dušnosti, ani dalších parametrů, kterých bylo dosaženo při léčbě bez nesiritidu (O'Connor, C.M. et al., 2011). Přesto mohou být vazodilatancia užitečná u vybraných pacientů s KRS, a to u pacientů s dilatační kardiomyopatií a významnou mitrální regurgitací. Snížení preloadu může u nich zvýšit srdeční výdej, tím zlepšit perfuzi ledvin a vést tak ke zlepšení ledvinné funkce (Shchekochikhin, D. et al., 2013; Rosario, L.B. et al., 1998).

Inotropika mají být užívána u hemodynamicky nestabilních pacientů s nízkým srdečním výdejem a nízkým systolickým krevním tlakem, s cílem zachovat krevní tlak a periferní perfúzi a zlepšit centrální a renální hemodynamiku (Shchekochikhin, D. et al., 2013). Hlavními inotropiky jsou dobutamin a inhibitor fosfodiesterázy III milrinon. Žádná randomizovaná kontrolovaná studie neprokázala vyšší přežívání při jejich užívání i když bylo prokázáno zvýšení srdečního indexu a renálního prokrvení (Bock, J.S. et al., 2010; Drexler, H. et al., 1987). Naopak jsou data ukazující, že inotropika mohou v určitých situacích zvyšovat mortalitu (Cuffe, M.S. et al., 2002). Rutinní užívání inotropik při KRS tedy není indikováno (Bock, J.S. et al., 2010; Yancy, C.W. et al., 2013).

Jako nové možnosti v léčbě kardiorenálního syndromu bylo hodnoceno mnoho léků, včetně blokátoru receptorů pro adenosin, senzitizerů kalciových kanálů a

antagonistů vasopresinu (Valika, A.A. et al., 2014). Žádný z těchto léků neprokázal dlouhodobý příznivý efekt u pacientů s KRS (Valika, A.A. et al., 2014; Konstam, M.A. et al., 2007; Voors, A.A. et al., 2011; Yilmaz, M.B. et al., 2013).

Nedávno otevřela nové pohledy na mechanismus KRS epigenetika. Mechanismy epigenetiky zahrnují metylaci DNA, modifikaci histonu, RNA interferenci a jsou spojené s remodelací chromatinu a regulací genové exprese (Clementi, A. et al., 2015). Skutečně, mikro RNA, 21-23, které jsou významné v epigenetice, se jeví jako důležité v patogenezi kardiálních a renálních onemocnění (Clementi, A. et al., 2015; Notari, M. et al., 2015). I když jsou data o epigenetických mechanismech spojených s KRS limitovaná, jsou zprávy, že nadměrná výživa u rodičů může ovlivnit programování plodu a vést k vývoji kardiorenálního metabolického syndromu (Nistala, R. et al., 2011). Jsou třeba další studie, které by prokázaly, zda terapeutické pokusy založené na epigenetice mohou být prospěšné v léčbě pacientů s KRS (Clementi, A. et al., 2015).

Oblast kolem kardiorenálního metabolického syndromu (Sowers, J.R. et al., 2011) bude zřejmě vzhledem k epidemickému problému obezity v průmyslově vyspělých zemích hrát v příštích letech významnou roli. Z tohoto pohledu jsou zmiňovány mezenchymální kmenové buňky (De Ugarte, D.A. et al., 2003; Lee, R.H. et al., 2004; Zuk, P.A. et al., 2001), které mají vztah k RAAS. V budoucnu se proto zvažuje i léčba kmenovými buňkami, což však bude třeba prokázat dalšími studiemi.

2.1.4 Nová klasifikace kardiorenálního syndromu (KRS)

Navrhovatelé nové klasifikace KRS (Hatamizadeh, P., 2013) udávají, že klasifikace KRS dle Ronca (Ronco, C. et al., 2008) je koncepčně správná, ale domnívají se, že její praktičnost a klinická použitelnost je náročná. S dalším pokrokem chápání patofyziologie bude dle jejich názoru nutné specifikovat iniciaci komplexních pochodů KRS. Jinými slovy, v době, kdy již probíhá klinická manifestace onemocnění, jsou ve většině případů srdce, ledviny, neurohumorální systém a další mechanismy zapojeny jako přispívající patofyziologické děje. Proto většinou není možné určit, který faktor byl spouštěcí a které faktory pak následovaly. Rozdělit KRS na základě odpovědi na různé způsoby léčby by mohlo být praktické a mohlo by upřesnit další strategii léčby. Autoři proto navrhují rozdělit KRS do 7 kategorií (tab. 2, podle Hatamizadeh, P., 2013, Opatrný, J., 2017). V tabulce 3. jsou uvedeny současné možnosti léčby v uvedených kategoriích. V tabulce 4 jsou uvedeny potenciální

možnosti léčby dle nového dělení. Zda se toto nové rozdělení uplatní v klinické praxi, ukáží až výsledky dalších studií (Opatrný, J. et al., 2017).

Tab. 2 Nově navržená klasifikace KRS (Hatamizadeh, P. 2013)

Kategorie KRS		Charakteristika	Poznámka
1	Hemodynamická	Hlavní postižení je hemodynamické	Může být dělena na akutní (1a) a chronickou (1b)
2	Uremická	Hlavní klinickou známkou je manifestace urémie	Může být dělena akutní na (2a) a chronickou (2b)
3	Vaskulární	Základní klinické nálezy jsou kardiovaskulární a/nebo renovaskulární manifestace	Může být dělena na akutní (3a) a chronickou (3b) a aterosklerotickou (as), tromboembolickou (te) nebo při endoteliální dysfunkci (ed)
4	Neurohumorální	Základními nálezy jsou eklektrolytové poruchy, poruchy acidobázické rovnováhy nebo dysautonomie	Může být dělena na akutní (4a) a chronickou (4b) a na elektrolytovou (el), acidobázickou (ab) nebo při autonomní dysfunkci (ad)
5	Anémie a/nebo metabolismus železa	Hlavní klinické manifestace jsou anémie a/nebo dysregulace metabolismu železa	Může být dělena na akutní (5a) nebo chronickou (5b)
6	Minerálový metabolismus	Hlavní klinická manifestace je dysregulace metabolismu kalcia a fosforu a jejich regulátorů včetně vitamínu D a FGF23	Tato kategorie je převážně chronická
7	Malnutrice, zánět, kachexie	Základní klinické manifestace jsou malnutrice, zánětlivý stav, kachexie	Tato kategorie je převážně chronická

Tab. 3 Léčebné možnosti KRS podle nového dělení (podle Hatamizadeh, P 2013)

Cíl léčby	Současné možnosti léčby
Hemodynamická porucha	Diuretika, ultrafiltrace, vazodilatátory, inotropika, natriuretické peptidy, ACE inhibitory, digoxin, dopamin, mechanická podpora oběhu, transplantace srdce a/nebo ledvin
Urémie	Peritoneální dialýza a hemodialýza, transplantace
Ateroskleróza, endoteliální dysfunkce a tromboembolie	Statiny, ovlivnění rizikových faktorů pro aterosklerózu, protidestičková léčba antikoagulační léčba
Neurohumorální porucha	ACE inhibitory, betablokátory, antagonisté receptorů pro aldosteron
Anemie a porucha metabolismu železa	Železo, látky stimulující erytropoézu, kyselina listová, cyanokobalamin, krevní transfúze
Porucha minerálového metabolismu	Vitamín D, vazače fosfátů, kalcimimetika, dietní opatření
Malnutrice, zánět, kachexie	Nutriční podpora, látky stimulující chuť k jídlu, fyzický trénink

Tab. 4 Potenciální léčebné možnosti KRS podle nového dělení (podle Hatamizadeh, P., et al. 2013).

Cíl léčby	Současné možnosti léčby
Hemodynamická porucha	Antagonisté receptorů pro vasopresin (V2), sartany, peritoneální dialýza, fyzický trénink, senzitivizéry kalcia, antagonisté endotelinových receptorů, aktivátory srdečního myozinu.
Uremie	Odstranění toxinů super-highflux hemofiltrací a/nebo novými adsorbenty
Ateroskleróza, endoteliální dysfunkce a tromboembolie	ACE inhibitory, sartany, antagonisté endotelinových receptorů, antagonisté aldosteronových receptorů, oxid dusnatý, korekce selhání srdce jako pumpy a anémie (zvýšením smykového napětí a zlepšením endoteliální funkce), fyzický trénink
Neurohumorální porucha	Sartany, blokátory FGF23, antagonisté adenosinového receptoru (A1), přímé inhibitory reninu, fyzický trénink, renální sympatektomie
Anémie a porucha metabolismu železa	Nutriční podpora, vitamin C, karnitin, antihepcidální terapie
Porucha minerálového metabolismu	Blokátory receptoru pro FGF23, protilátky proti FGF23
Malnutrice, zánět, kachexie	ACE inhibitory, sartany, antioxidační modulátor zánětu, betablokátory, ghrelin, růstový hormon, protizánětlivé a/nebo antioxidační látky, korekce volumového přetížení (k odstranění edému stěny střeva a zlepšení nutriční absorpce), zvýšení svalové síly (např. antimyostatinovými látkami)

2.1.5 Močové biomarkery kardiorenálního syndromu

U kardiorenálního syndromu je velmi důležitá časná diagnostika, aby tak mohla být uplatněna profylaktická léčebná opatření a tak bylo zabráněno progresi onemocnění, zlepšení mortality a morbidit. V současnosti je zhodnocení funkčního stavu ledvin založeno na sérové hladině kreatininu a eGFR z ní odvozené. Koncentrační schopnost ledvin se vyšetřuje jen zřídka, přestože podle řady autorů její porucha předchází poklesu eGFR (Matoušovic, K., 2011; George, J.A., 2019).

K časnější diagnostice by mohly přispět nové biomarkery postižení ledvin, které jsou zvýšené již v době, kdy jsou standardně užívána vyšetření funkce ledvin ještě v normě (Omozee, E.B., 2019). Patří mezi ně např. lipocalin asociovaný s gelatinázou neutrofilů (NGAL, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin), N-acetyl-beta-D-glukozaminidáza (NAG), interleukin 18, molekula poškození ledvin-1 (KIM-1), cystatin C a mnoho jiných, jejichž vhodnost je třeba teprve prokázat.

V naší práci, ve které jsme se mimo stanovení glomerulární funkce navíc soustředili na funkci tubulů, jsme také vyšetřovali hladiny NGAL a NAG v moči, jejichž zvýšení svědčí pro poškození funkce tubulů.

NGAL je bílkovina o molekulové hmotnosti 25 kDa, za normálních okolností exprimovaná v malém množství některými lidskými tkáněmi, včetně ledvin, plic, žaludku a střeva. Její exprese je výrazně zvýšena u pacientů s akutní bakteriální infekcí (Xu, S., 2000). Zdá se, že NGAL je jeden z nejčasnějších markerů poškození ledvin po ischemickém nebo nefrotoxickém inzultu a je zvýšen v plazmě a moči krátce po něm (Mori, K., 2005; Mishra, J., 2003; Mishra, J., 2004; Supavekin, S., 2003; Schmitt-Ott, K.M., 2005). U pacientů, u kterých došlo po kardiální operaci k akutnímu renálnímu poškození, se NGAL zvýšil za 1-3 hodiny po výkonu (Wagener, G., 2006). Zvýšené hladiny NGAL v plazmě a v moči také predikovaly akutní poškození ledvin způsobené kontrastní látkou u nemocných s proteinurií (Bachorzewska-Gajewska, H., 2006; Malyszko, J., 2006; Devarajan, P., 2006). V další studii byla ukázána zvýšená hladina NGAL u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Hladina NGAL signifikantně korelovala se sérovým kreatininem, glomerulární filtrací a proteinurií. Navíc NGAL koreloval s progresí chronického onemocnění ledvin (Bolignano, D., 2008). V jiné studii NGAL predikoval progresi onemocnění u nepokročilého chronického ledvinného onemocnění (Bolignano, D., 2008).

NAG je lysozomální enzym, který byl nalezen v buňkách proximálního tubulu. Jeho molekulová hmotnost je >130 kDa, není tedy filtrován skrze glomerulární membránu (Ichimura, T., 2004; Vaidya, V.S., 2006; Liangos, O., 2007). Slouží jako biomarker ledvinného poškození a zvláště ukazuje na stupeň tubulárního poškození (Liangos, O., 2007). Jeho koncentrace jsou v moči zvýšeny nejen u akutního a chronického onemocnění ledvin, ale i u diabetiků, u pacientů s esenciální hypertenzí a srdečním selháním (Uslu, S., 2005; Weitgasser, R. 1999; Harmankaya, O., 2001; Matsushima, H., 2002).

2.1.6 Kardiorenální syndrom a koncentrační schopnost ledvin

Koncentrační schopnost byla u pacientů s chorobami ledvin v poslední době vyšetřována jen výjimečně, u pacientů se srdečním onemocněním nikdy. Přitom se dlouho ví, že nemocné ledviny vylučují moč o nižší koncentraci než ledviny zdravé (Korányi, V., 1897; citováno podle Nádvorníková, H., 1983) a snížená koncentrační schopnost byla dlouho považována za první poruchu svědčící o poškození ledvin (Goldman, R., 1956). Změny glomerulární filtrace a koncentrační schopnost ledvin se obvykle mění současně a lze soudit, že tomu tak bude i u kardiorenálního syndromu. Např. děti s chorobami ledvin, které mají normální koncentrační schopnost, mají vždy též zachovanou glomerulární filtraci a ty, které mají sníženou glomerulární filtraci mají zároveň porušenou koncentrační schopnost (Nieto, V.M.G., et al. 2008). Posouzení schopnosti tvořit moč o vysoké osmolalitě je však v klinické praxi obtížnější než vyšetření glomerulární filtrace a jen s obtížemi by bylo možno provádět opakovaná vyšetření. Naopak, vyšetření glomerulární filtrace je snadné, postihuje exkreční schopnosti ledvin kvantitativně přesněji než koncentrační pokus a z praktického hlediska je výhodnější k longitudinálnímu sledování změn ledvinové funkce. Proto stanovení glomerulární filtrace téměř vytlačilo koncentrační test z klinické nefrologie. Dle našeho názoru má však vyšetření koncentrační kapacity ledvin stále své místo i v klinické praxi. Zejména u chorob, které primárně postihují tubuly a intersticiu, jako je vezikoureterální reflux či polycystická choroba ledvin dospělého věku, ale rovněž, a to je méně známo, i u nemocí primárně postihujících glomerulus. Ukázalo se totiž, že i u glomerulopatií koreluje koncentrační schopnost lépe s morfometrickým popisem glomerulárních regresivních změn než glomerulární filtrace (Schainuck, I.L., et al, 1970; Bohle, A., et al, 1986; Matoušovic, K. a Rossmann, P., 1994). Je řada dokladů o tom, že koncentrační schopnost ledvin je i u glomerulopatií porušena dříve, než stoupne kreatinin (Nádvorníková, H.,

1983, Goldman, R., 1956; Schainuck, I.L. et al., 1970; Bohle, A. et al., 1986, Matoušovic, K., Rossmann, P., 1994).

U pacientů s chorobami srdce je dobře dokumentován časný výskyt nykturie, která souvisí s uvolněním vasokonstrikce v ledvinách a zvýšením krevního průtoku ledvinami v době nočního klidu. Kolísání ledvinového krevního průtoku se uplatňuje ve změnách glomerulární filtrace, ale může se projevit i ve schopnosti tvořit maximálně koncentrovanou moč, která má i fyziologicky v noční periodě vyšší osmolalitu.

Za normálního hemodynamického stavu činí průtok krve ledvinami 25 % minutového srdečního výdeje, tedy 1200 ml/min. Srdeční dysfunkce ovlivňuje zásadním způsobem průtok krve ledvinami (Boudoulas, K.D., et al 2017; Brod, J., 1961) a snížený minutový srdeční výdej je doprovázen procentuálně významnějším poklesem průtoku krve ledvinami (Ljungman, S., et al 2001; Smith, H.W., 1951). Glomerulární filtrace klesá relativně méně než krevní průtok, neboť je chráněna ve velkém rozsahu změn krevního tlaku mechanismem autoregulace (Carlström, M., et al 2015). Ledviny reagují na pokles krevního zásobení a krevního tlaku konstrikcí vas efferens glomerulu, čímž udržují filtrační tlak blízko normy. Nežádoucím důsledkem tohoto adaptačního mechanismu je však pokles prokrvení a relativní ischemie za glomerulem, tedy v oblasti tubulů a dřeně a porucha jejich funkce (Fine, L.G., et al. 2000).

Spotřeba kyslíku ledvinami obnáší 4-8 % celkové tělesné spotřeby. Takto vysoké množství kyslíku je potřebné zejména pro resorpci natria v proximálním stočeném kanálku, kde se ho vstřebá 70 % z odfiltrovaného množství. Při onemocnění srdce klesá přísun kyslíku k ledvinám (Leier, C.V., 1992). Je prokázáno, že koncentrační kapacita ledvin je závislá na stupni oxidativního metabolismu zejména v oblasti tlustého raménka Henleovy kličky (Weinstein, E., et al. 1969). Již za fyziologického prokrvení ubývá směrem od kůry k ledvinové papile aerobního a přibývá anaerobního metabolismu. Lze tedy soudit, že porucha srdeční funkce spojená s poklesem minutového srdečního výdeje a přísunu kyslíku může významně ovlivnit koncentrační výkonnost ledvin.

Aktivace renin–angiotensin–aldosteronové osy a sympatického nervového systému, k nimž dochází při srdečním i ledvinovém postižení, přispívá k retenci sodíku a vody a ke zvýšení centrálního žilního tlaku a v jeho důsledku ke kongesci v ledvinách. Toto překrvení podporuje rozvoj funkčních a posléze i morfologických změn v ledvinách (Damman, K., et al. 2011).

Koncentrační schopnost ledvin velmi závisí i na distribuci krevního průtoku uvnitř parenchymu (Kinoshita, H., 1975). Za vysokou osmolalitu vnitřní dřeně

a tudíž osmolalitu definitivní moči jsou odpovědny juxtamedulární nefrony s dlouhou Henleovou kličkou. Distribuce krevního průtoku ledvinovým parenchymem k těmto nefronům umožňuje uplatnění protiproudového systému a tvorbu koncentrované moči (za předpokladu správné funkce ADH a dalších dějů). Tak např. je dobře známa neschopnost ledvin koncentrovat moč u pacientů se srpkovitou anémií, kdy v důsledku patologického hemoglobinu se mění tvar erytrocytů a tím reologie krevního průtoku cévami. To v časně fázi onemocnění snižuje průtok krve skrze vasa recta, později to vede ke strukturálním změnám krevního řečiště a v konečném důsledku to působí neschopnost ledvin vytvářet dřevný osmotický gradient a tím koncentrovat moč (Itano, H., et al 1956. Plakke, R.K. a Pfeiffer, E.W., 1964). Porucha srdeční činnosti, která je spojena s mnoha odchylkami humorálními i nervovými (vegetativní nervový systém, RAAS, NO, vasoaktivní peptidy, ADH a mnohé jiné) také mění distribuci průtoku krve ledvinovým parenchymem (Fan, L., et al., 2019) a proto může měnit nejen glomerulární, ale i tubulární funkci. Je dlouho známo, že zvýšený průtok krve dření snižuje schopnost ledvin koncentrovat moč (Thurau, K., 1964). Změny intrarenální distribuce krevního průtoku ledvinami při změně minutového srdečního výdeje mohou být jedním z mechanismů, který může vést k odchylkám koncentrační schopnosti ledvin.

Na činnost tubulů ledvin při srdečních onemocněních mají nepochybně vliv i změny v působení arginin vasopresinu, které se vyvíjejí v souvislosti se změnami srdeční činnosti a příslušné léčby. Např. beta blokátory působí retenci vody v organismu (Berl, T., et al 1974, Polónia, J., Gonçalves, F.R., 2019), zatímco katecholaminy s alfa účinkem blokují antidiuretické působení arginin vasopresinu (Fischer, D.A., et al, 1968). Na výdej arginin vasopresinu má vliv i aktivita baroreceptorů (Thrasher, T.N., 1994) a také renin-angiotensin-aldosteronového systému. Jak aktivace baroreceptorů, tak RAAS stimulují uvolňování arginin vasopresinu a v konečném důsledku vedou k retenci tekutin, což zhoršuje srdeční činnost (Vinod, P., et al, 2017).

Adaptační mechanismy jiných orgánových systémů při porušené činnosti srdce byly intenzivně zkoumány a popsány v mimořádně početných studiích a vyústily mimo jiné i v relativně nový klinický subjekt, kardiorenální a renokardiální syndrom.

Od zavedení vyšetřování koncentrační schopnosti ledvin do klinické praxe na základě měření specifické hmotnosti na začátku 20. století bylo nashromážděno enormní množství poznatků vztahujících se k této problematice. Od mikropunkčních studií, které zjistily osmolalitu moče v jednotlivých oblastech tubulu a potvrdily platnost protiproudového systému v hospodaření s vodou, přes studium vztahů mezi koncentrační schopností a jinými ději probíhajícími v organismu, až po studie založené na metodách molekulární biologie.

Navzdory tomu klinická aplikace těchto mimořádně sofistikovaných poznatků má jen okrajový dopad na běžnou klinickou praxi a domníváme se, že by této otázce měla být věnována větší pozornost i v současné éře molekulárně genetického přístupu v objasňování biologických procesů.

Je řada důvodů se domnívat, že při srdeční dysfunkci bude změněna i činnost tubulů, prokazatelná běžnými vyšetřeními v klinické praxi. Prohloubení znalostí v této oblasti by mohlo být užitečné pro rutinní medicínu. V předložené studii jsme zhodnotili vztahy mezi echokardiografickými nálezy a schopností ledvin koncentrovat moč, které dosud nebyly popsány. U všech kardiologických pacientů bez primárního poškození ledvin jsme provedli koncentrační pokus po aplikaci arginin vasopresinu a korelovali maximální dosaženou osmolalitu moči s echokardiografickými nálezy.

2.2 Ischemická choroba srdeční a renální insuficience

Kardiovaskulární onemocnění jsou u pacientů s chronickým onemocněním ledvin podstatně častější než u kardiaků se zdravými ledvinami a jsou např. až v 50 % příčinou úmrtí u nemocných, kteří jsou léčeni chronickou hemodialýzou (Collins AJ, 2010). A naopak, snížená funkce ledvin představuje jeden z nejvýznamnějších prognostických faktorů u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními (Matsuhita K et al., 2016, Pilmore HL et al. 2020, Scholz SS et al., 2019). Na častějším postižení věnčitých tepen se u pacientů s chronickým onemocněním ledvin podílejí kromě tzv. klasických rizikových faktorů ischemické choroby srdeční, jako diabetes, hypertenze, porucha metabolismu lipidů i faktory renálně specifické. Mezi ně patří malnutrice, oxidativní stres, uremické toxiny, zánětlivé faktory, hyperhomocysteinemie, trombogenní dispozice, anemie a poruchy kalciofosfátového metabolismu (Monhart V, 2012,, Rangaswami J. et al. 2017). Průběh aterosklerotického postižení věnčitých tepen je tedy u pacientů s onemocněním ledvin ve srovnání s běžnou populací akcelerovaný a difuznější (Zemánek D, in Malík J a kol. 2018).

3 Východisko, hypotéza a cíl studie

Vztahy mezi echokardiografickými nálezy systolické a diastolické dysfunkce a glomerulární funkcí ledvin byly ve světové literatuře popsány jen ojediněle, (Pecková, M. et al., 2011, 2012, 2014). Nikdy však nebyly hodnoceny vztahy mezi kardiorenálním syndromem (ani echokardiografickými nálezy) se schopností ledvin vytvářet koncentrovanou moč. Důvodem je náročnost tohoto vyšetření.

Přitom bylo opakovaně popsáno, že tubulární a intersticiální regresivní změny ledvinového parenchymu, které jsou spojeny s porušenou funkcí tubulů někdy předcházejí poruše na úrovni glomerulů (Goldman, R., 1956; Schainuck, I.L. et al., 1970; Bohle, A. et al., 1986, Matoušovic, K., Rossmann, P., 1994).

Dlouho známým, leč v klinické praxi opomíjeným testem poruchy tubulární funkce, je vyšetření koncentrační schopnosti ledvin. Dále sem patří různé enzymy, které se při poruše tubulů vylučují ve zvýšené míře do moči, např. NAG (N-acetyl-beta-D-glukosaminidase) či NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin), které jsou mimo jiné známy jako prediktor srdečních a cerebrovaskulárních příhod (Hasegawa M et al., 2015; Liu KD et al., 2015; Park M et al., 2015).

Nejen poruchy glomerulární filtrace, ale též ukazatelé funkce ledvinových tubulů u kardiologických pacientů s echokardiografickými odchylkami by mohly být časnějším projevem poškození ledvin, než běžně používaná mikroalbuminurie.

Je známo, že výskyt kardiovaskulárních příhod u pacientů, kteří mají chronické onemocnění ledvin, je podstatně častější než u nemocných s normální funkcí ledvin. Riziko kardiovaskulární mortality je u těchto pacientů trojnásobně vyšší než v běžné populaci (Van der Velde M, 2011). Chronicky snížená glomerulární filtrace představuje významný prognostický faktor u pacientů s infarktem myokardu, ale i pouze přechodné snížení ledvinové funkce je často přítomné u hospitalizovaných pacientů s ischemickou chorobou srdeční.

Cílem naší studie bylo vyšetřit parametry porušené glomerulární i tubulární funkce ledvin u kardiologických pacientů bez primárního onemocnění ledvin s normální funkcí levého srdce a s různými typy jeho dysfunkce (systolická x diastolická), hledat vzájemné asociace a v tomto ohledu prohloubit patofyziologické znalosti na poli kardiorenálního syndromu.

Dalším cílem bylo zjistit, zda pouze přechodné snížení glomerulární filtrace u pacientů po infarktu myokardu představuje dlouhodobé zvýšení rizika mortality.

4 Metodika

4.1 Protokol první části studie:

Provedení studie bylo schváleno Etickou komisí FN a LF UK v Plzni.

Každý pacient zařazený do studie podepsal informovaný souhlas.

Kontraindikace k zařazení do studie:

- věk < 18 let
- účast v jiné studii
- nesouhlas se zařazením do studie
- chronická nefropatie
- chlopenní vady středně významné a významné
- středně těžká a těžká plicní hypertenze (> 46 mmHg systolického TK v plicnici)
- prodělaný infarkt myokardu před méně než 3 měsíci před zařazením do studie.

4.2 Výběr pacientů

V první, prospektivní části naší studie jsme vyšetřili 167 pacientů jejichž charakteristika je uvedena v tab. 5. Nábor pacientů probíhal od 13.9. 2012 do 10.1. 2019.

Tab. 5 Charakteristika souboru

Parametr	Průměr	SD	Median	Minimum	Maximum	Norma
Muži (počet 133)	60,0	9,1	61	32	79	
Ženy, věk (počet 34)	62,2	10,0	64	29	77	-
EF LK v %	55,1	11,9	60	20	70	≥50%
E	63	17,0	61,0	31,0	176,0	-
A	72,0	16,0	71,5	28,0	108,0	-
Ea (sept.) v cm/s	8,0	7,7	7,0	3,0	100,0	≥8 cm/s
DT v ms	201	57	190	78	375	160-200 ms

E/A	0,91	0,36	0,80	0,40	2,50	0,8-2
E/Ea	9,2	3,6	8,4	4,0	34,0	8-13
LS diametr index v mm/m ²	21,7	2,8	21,8	12,9	30,0	15-23 mm/m ²
EDD LK v mm	50,1	5,8	49,0	37,0	71,0	39-59 mm
ESD LK v mm	34,3	7,3	33,0	20,0	65,0	22-38 mm
Anteroseptum v mm	11,6	1,9	11,0	7,0	21,0	6-10 mm
Zadní stěna v mm	11,1	1,9	11,0	8,0	23,0	6-10 mm
S-kreatinin v μmol	91,7	20,0	90,0	47,0	20,5	62-106 μmol/l
eGFR-MDRD v ml/s/1,73 m ²	1,18	0,23	1,18	0,47	1,50	1-2,1 ml/s/1, 73 m ²
S-cystatin C v mg/l/1,73 m ²	1,03	0,26	0,99	0,64	2,37	0,55- 1,15 mg/l/1, 73 m ²
eGFR-cystatin C v ml/s	1,36	0,38	1,34	0,40	2,20	1-2,1 ml/s
Mikroalbuminurie /U-kreatinin v mg/mmol	2,80	12,3 0	0,67	0,14	150,70	≤3 mg/mm ol

Pacienty jsme vyhledali v databázi nemocničního počítačového programu Kardiologické kliniky FN Plzeň (WinMedicalc).

Základem výběru byly nálezy echokardiografického vyšetření, podle toho, zda měli při dřívějších echokardiografiích systolickou či diastolickou dysfunkci levé komory či funkci normální a s vyloučením pacientů s výše uvedenými kontraindikacemi k zařazení do studie. Echokardiografické vyšetření jsme u každého vybraného pacienta provedli nově ještě před zařazením do studie.

Dále jsme pacienty vybírali dle výsledků koronarografie k umožnění jejich rozdělení na pacienty s ICHS nebo bez ICHS. Zařadili jsme pouze pacienty, kteří měli koronarografii nejdéle ½ roku před zařazením do studie a u nichž nedošlo ke změně klinického obrazu. Koronarografii mělo provedeno 157 ze 167 zařazených, zbývajících 10, zcela asymptomatických, s negativní rodinnou anamnézou ICHS, bez přítomnosti jakýchkoliv rizikových faktorů ICHS, s normálním nálezem při echokardiografii byla provedena pouze CT angiografie koronárních tepen a u všech byl zjištěn zcela normální nález.

Všechny pacienty, které jsme vybrali jako kandidáty pro zařazení do studie, jsme pozvali na naši kliniku, kde jsme je podrobně o studii informovali, jednak ústně a navíc ještě písemně vytištěnou informací o studii, kterou si prostudovali. Po souhlasu se zařazením, podepsali informovaný souhlas a byli pozváni k plánovaným vyšetřením.

4.3 Skupiny pacientů

Pro účely hodnocení ledvinových odchylek ve vztahu k hodnotám EF LK jsme 167 hodnocených pacientů rozdělili do 3 skupin:

- I. EF LK ≥ 50 %
- II. EF LK 40-49 %
- III. EF LK < 40 %

Vycházeli jsme ze Souhrnu doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016 (Špinar, J. et al. 2016), viz tab. 6.

Tab. 6 Definice srdečního selhání dle hodnot EF (Špínar, J. et al., 2016)

Typ srdečního o selhání		HFrEF Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí	HFmrEF Srdeční selhání s ejekční frakcí ve středním pásmu	HFpEF Srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí
Kritéria	1	Symptomy ± známky	Symptomy ± známky	Symptomy ± známky
	2	EF LK <40 %	EF LK 40 – 49 %	EF LK ≥ 50 %
	3	-	Zvýšené hodnoty natriuretických peptidů Alespoň jedno další kritérium: <ul style="list-style-type: none"> • Významné strukturální onemocnění srdce (HLK a/nebo LAE) • Diastolická dysfunkce 	Zvýšené hodnoty natriuretických peptidů Alespoň jedno další kritérium: <ul style="list-style-type: none"> • Významné strukturální onemocnění srdce (HLK a/nebo LAE) • Diastolická dysfunkce

Při studiu vztahů mezi ECHO nálezem diastolické funkce levé komory a funkcemi ledvin jsme hodnotili celou skupinu 167 vyšetřených a porovnávali vztahy mezi jednotlivými kritérii diastolické dysfunkce s parametry glomerulární a tubulární funkce ledvin. Hodnocení diastolické funkce LK je popsáno v kapitole metodika.

Z celkového počtu 167 pacientů, mělo 106 arteriální hypertenzi (63,12 %), u všech byla dlouhodobě dobře kontrolovaná, s TK do 139/89 mmHg.

DM II. typu mělo 18 pacientů (10,78 %). U všech byl DM dlouhodobě kompenzován a všichni byli léčeni pouze dietou nebo dietou a perorálními antidiabetiky.

Z celkového počtu 167 pacientů mělo ischemickou chorobu srdeční 98 (58,68 %), bez ischemické choroby srdeční bylo 69 pacientů, resp. 41,32 %. Z pacientů s ischemickou chorobou srdeční bylo 48 po infarktu myokardu

(49 %), 16 po aortokoronárním bypassu (16 %), 34 mělo námahovou anginu pectoris (35 %). V době zařazení do studie byli všichni kardiopulmonálně kompenzovaní. Žádný z vyšetřených neměl fibrilaci síní.

4.4 Průběh studie

Vyšetření v rámci studie probíhala vždy od 8 hodin ráno. Pacienti se dostavili k vyšetření nalačno, od 24 hodin předcházejícího dne nepili. Před vyšetřením měli dva dny vynechány ACE inhibitory, sartany, furosemid či jiná diuretika, léky obsahující lithium a eventuálně další farmaka, která by mohla ovlivnit koncentrační schopnost ledvin.

Před zahájením studie byli fyzikálně vyšetřeni, zváženi a byla jim změřena tělesná výška, provedeno EKG, odebrána krev a moč k laboratorním vyšetřením, včetně náběrů na NAG a NGAL v moči. Dále byla u každého pacienta provedena transtorakální echokardiografie. Poté jim byl podán Minirin (desmopressini acetat, Ferring GmbH, Kiel, Německo) 240 mg sublinguálně. Další odběry moče pro stanovení osmolality byly v 1., 2., 3. a 4. hodině po podání Minirinu.

Každý pacient byl během studie průběžně sledován zdravotní sestrou pověřenou studií a na závěr studie, před odchodem domů, byl zkontrolován lékařem. U žádného z vyšetřovaných se během studie nevyskytly potíže nebo jakékoliv komplikace.

U každého pacienta byly vyšetřeny rutinní laboratorní testy k vyloučení poškození jiných orgánových systémů a testy postihující stav ledvin včetně sérového kreatininu a cystatinu C k výpočtu eGFR jako doplňky koncentračního testu. eGFR byla počítána jednak na základě sérové hladiny kreatininu dle vzorce MDRD 6. eGFR-cystatin C byla stanovena podle Grubbovy rovnice $= 1,4115 \times \text{sérový cystatin C na} -1,680 \times F$ (F pro muže = 1, F pro ženy = 0,948).

eGFR-MDRD byla po svém zavedení opakovaně modifikována. Rovnice MDRD 4 zahrnovala 4 parametry (S-kreatinin, věk, pohlaví, rasa), MDRD 6, kterou jsme použili, zahrnuje 6 parametrů: kreatinin, albumin, urea, věk, pohlaví, rasa). Osmolalita moči byla měřena na plně automatickém kryoskopickém osmometru OM – 6060 OSMO STATION firmy ARKRAY.

Měření NGAL (neutrophil gelatinase - associated lipocalin) bylo provedeno imunoturbidimetrickým testem firmy BioPorto na analyzátoru AU480 firmy Beckman Coulter.

NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase) byla měřena ELISA kitem MyBioSource na analyzátoru Nexgen firmy Adaltis. Tento test používá techniku kompetitivní inhibice enzymu na podkladě imunoeseje.

4.5 Echokardiografie

Echokardiografie byla provedena u každého pacienta vždy před zařazením do studie, aby byl potvrzen nebo vyloučen nález při dřívější echokardiografii zaznamenané v dokumentaci a abychom vyloučili eventuelní kontraindikace k zařazení do studie.

Všechna vyšetření prováděl jeden zkušený echokardiografista. U všech pacientů bylo vyšetření prováděno na přístroji Vivid 7 Dimension/Vivid 7 PRO, verze 7, firmy GE Medical Systems.

U každého pacienta bylo provedeno kompletní transtorakální vyšetření, zahrnující zvyklá měření v M modu a ve 2D, dopplerovskou echokardiografii, pulzní, kontinuální, barevnou a tkáňovou dopplerovskou echokardiografii, měření velikosti a objemů srdečních oddílů, tloušťku stěny levé komory, funkci obou komor, tloušťku pravé komory, vyšetření chlopní, ascendentní aorty a oblouku aorty, vyšetření perikardu a dolní duté žíly (Adams, C., 2011; Leeson, P., 2012; Klimczak, C., 2017; Linhart, A., 2017; Malík, J., 2018).

Nepoužívali jsme 3D echokardiografii a novější metody v hodnocení systolické funkce LK (např. deformační analýzu - speckle tracking echocardiography), protože tyto metody se rutinně na našem pracovišti v době průběhu studie neprováděly.

U všech pacientů zařazených do studie byl echokardiografický obraz hodnotitelný.

4.5.1 Hodnocení systolické funkce LK:

Hodnotili jsme ejekční frakci levé komory (LVEF) a kinetiku levé komory (Srichai, M.B., 2019). Při hodnocení EF jsme vycházeli z doporučení Evropské kardiologické společnosti, resp. její verze navržené Českou kardiologickou společností, zpracované v rámci diagnostiky a léčby akutního a chronického srdečního selhání (Špinar, J. et al. 2016), kde je EF dělena na normální, $\geq 50\%$, ve středním pásmu 40-49% a sníženou $<40\%$. U pacientů, kteří nejsou ideálně vyšetřitelní, je dle literatury možné hodnotit EF vizuálně a naopak vizuální hodnocení se u takovýchto pacientů doporučuje (Srichai, M.B., 2019). Např. v mezinárodní multicentrické studii STICH (Pellikka, P.A., 2018), vyšla těsnější korelace v echokardiografickém hodnocení EF mezi kvantitativním (biplanárním) a vizuálním hodnocením ($r = 0,90$) než mezi biplanárním

echokardiografickém hodnocení a metodou SPECT (Single photon emission computed tomography) ($r = 0,6$), než mezi hodnocením EF CMR (Cardiovascular magnetic resonance imaging) a SPECT ($r = 0,66$) i než mezi biplanárním echokardiografickým hodnocením a CMR (0,49). Přestože pacienti zařazení do našeho souboru byli echokardiograficky hodnotitelní, ne všichni byly vyšetřitelní ideálně, s možností přesné delineace endokardu. Přistoupili jsme proto k hodnocení vizuálnímu. EF jsme hodnotili v kategoriích v rozsahu 5%, např. EF 60-65% (Linhart, A., 2017; Srichai, M.B., 2019)

4.5.2 Hodnocení diastolické funkce LK:

Při hodnocení diastolické funkce levé komory jsme vycházeli převážně z evropských a amerických doporučení (European Association of Cardiovascular imaging, American Society of Echocardiography) z r. 2016 (Nagueh, S.F. et al. 2016), dle doporučení UpToDate z r. 2018 (Nagueh, S.F. et al. 2018) a dalších (Malík, J., 2018; Klimczak, C., 2017).

Měřili jsme vlnu E (vrcholová rychlost plnění LK v časně diastole), vlnu A (vrcholová rychlost plnění LK v pozdní diastole), E/A, DT (decelerační čas, doba poklesu rychlosti vlny E), Ea (rychlost pohybu mitrálního prstence v časně diastole), E/Ea, velikost levé síně, hodnotili jsme také trikuspidální regurgitaci.

Existují 3 stupně diastolické dysfunkce. 1. Porucha relaxace, 2. Pseudonormalizace. 3. Restriktivní typ plnění. Pokud se týče diastolické dysfunkce v našem souboru, nikdo neměl nejtěžší stupeň, čili restriktivní typ plnění.

4.6 Selektivní koronarografie

Selektivní koronarografie (angiografie koronárních tepen) byla prováděna na sále intervenční kardiologie, který je vybaven angiografickým přístrojem (Artis Zee, Siemens Healthineers, Forchheim, Německo). Při vyšetření byla použita skiaskopická akvizice dat frekvencí snímků až 15 a 30 fps (snímků za sekundu), v pulzním režimu. Během akvizice byla používána automatizovaná modulace proudu i napětí, s výchozími průměrnými hodnotami - napětí 80kW, proud 320 mA.

Přístup do tepenného systému pacienta byl prováděn v 95 % transradiálně a v 5 % transformálně, za použití běžného instrumentaria o kalibrech obvykle 4-6 F (French).

Neionická jodová kontrastní látka iomeprol o koncentraci 350 mgI/ml (Iomeron 350, Bracco, Milan, Itálie) byla podávána v množství 50-80 ml, jednopístovým přetlakovým injektorem ACCIST CVi – contrast delivery system (ACIST Medical), rychlostí 3-4 ml/s.

Pravá koronární tepna byla vyšetřována ve dvou na sebe kolmých projekcích (výjimečně ve třech), levá pak v 5-7 odlišných projekcích.

4.7 CT angiografie koronárních tepen

Všechna vyšetření byla provedena druhou generací dvou-zdrojového CT přístroje SOMATOM Definition Flash (Siemens Healthineers, Forchheim, Německo).

Vyšetření byla prováděna pomocí retrospektivního gating s následujícími parametry: 128x0,6 mm, rotace 280 ms, adaptivní pitch factor 0,2–0,4, automatizovaná modulace napětí a proudu rentgenky pomocí CARE kV a CARE Dose4D (Siemens Healthineers, Forchheim, Německo) s 320 referenčními mA/otáčku. Během akvizice byla použita automatizovaná modulace proudu v rámci R-R intervalu.

Jodová kontrastní látka byla podána v množství 60-90 ml, o koncentraci 350 mgI/ml (iomeprol 350, Bracco, Milan, Itálie), dvoupístovým přetlakovým injektorem (Ulrich, Ulm, Německo), rychlostí 6 ml/s a záplachem 50 ml fyziologického roztoku stejnou rychlostí. Pro synchronizaci akvizice a aplikace kontrastní látky byla použita technika testovacího bolusu v množství 10 ml.

Pro hodnocení byly vytvořeny vrstvy technikou interaktivní rekonstrukce (šíře 0,75 mm, rekonstrukční inkrement 0,4 mm, rekonstrukční filtr I26). Hodnocení byla prováděna na dedikované stanici v softwaru Syngo.Via (Siemens Healthineers, Forchheim, Německo).

4.8 Statistická metodika

Statistické zpracování výsledků bylo provedeno pomocí statistického programu SAS verze 9.4 pro windows (Statistical Analysis Software - SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Prvně byly spočítány základní deskriptivní statistiky - u kategoriálních proměnných absolutní a relativní četnost, u číselných parametrů aritmetický průměr, směrodatná odchylka, medián, minimum a maximum.

Porovnání podskupin bylo provedeno u kategoriálních parametrů Chi-kvadrát testem, resp. Fisherovým exaktním testem, byla-li očekávaná četnost v nějaké buňce kontingenční tabulky pod 5. V případě spojitých veličin byla porovnání podskupin provedena Wilcoxonovým nebo Kruskal-Wallisovým testem (bylo-li podskupin více než 2).

Korelační analýza byla provedena Spearmanovým pořadovým testem, protože vztahy nemusí být lineární.

Souvislost mezi vybranými laboratorními ledvinovými parametry jako závislé proměnné (Urea, Kreatinin, NGAL / Ukreat...) a kardiologickými parametry (EDD-LK, ESD-LK, tloušťka stěn LK, tloušťka zadní stěny...) jako nezávislými proměnnými, byla analyzována mnohorozměrným regresním modelem, kde SAS metodika stepwise sama vybere optimální podmnožinu statisticky významných prediktorů z nezávisle proměnných.

U všech testovaných hypotéz p-hodnota pod 0,05 znamenala statistickou významnost. Všechny testy byly prováděny jako oboustranné. Žádná adjustace na mnohonásobné porovnání nebyla provedena, protože v této studii není jedna primární hypotéza ani sekundární hypotézy, které by bylo možno předem seřadit dle závažnosti. Pro lepší orientaci byly některé výsledky zpracovány i v grafické podobě a to především v rámci box-whisker plotů.

4.9 Protokol druhé části naší studie

V další části naší studie jsme analyzovali riziko mortality u pacientů po infarktu myokardu ve vztahu k renální funkci, resp. s ohledem na její byť jen přechodné snížení.

Protokol a metody studie jsou podrobně rozebrány v naší práci (Mayer O, jr. et al. 2020), zde uvádíme pouze stručné shrnutí.

Jedná se o prospektivní studii mortalitního rizika u pacientů hospitalizovaných po infarktu myokardu mezi r. 2006 – 2018. Do studie bylo zařazeno celkem 5659 pacientů, kteří byli hospitalizováni od 1. ledna 2006 do 31. prosince 2018 pro akutní koronární syndrom. Všichni zařazení pacienti měli provedenou koronarografii a byli léčeni v souladu se standardními postupy. To znamená buď koronární angioplastikou, aortokoronárním bypassem nebo konzervativně. Následně byli léčeni standardně v rámci sekundárně preventivních opatření

ischemické choroby srdeční (duální protidestičkovou léčbou, statiny, betablokátory, blokátory RAAS atd., vše na základě klinického rozhodnutí ošetřujícího lékaře).

Pacienti byli rozděleni dle odhadnuté glomerulární filtrace (eGFR) do 4 skupin:

- A) normální nebo jen lehce snížená renální funkce (nejnižší eGFR během hospitalizace >60 ml/min).
- B) přechodná lehká renální insuficience, kolísání mezi normální funkcí nebo lehkým poklesem eGFR (nejnižší eGFR > 30 - ≤ 60 ml/min, nejvyšší eGFR > 60 ml/min).
- C) permanentní lehká renální insuficience (eGFR > 30 - ≤ 60 ml/min).
- D) těžká renální insuficience (eGFR ≤ 30 ml/min).

Hodnotili jsme mortalitu za všech příčin a kardiovaskulární mortalitu během prvních 5 let sledování. Kromě toho jsme též počítali riziko smrti během 1. roku, t.j. pětileté riziko mortality u pacientů, kteří přežili alespoň 30 dní po infarktu a 5-letou mortalitu u těch pacientů, kteří přežili alespoň 1 rok po infarktu.

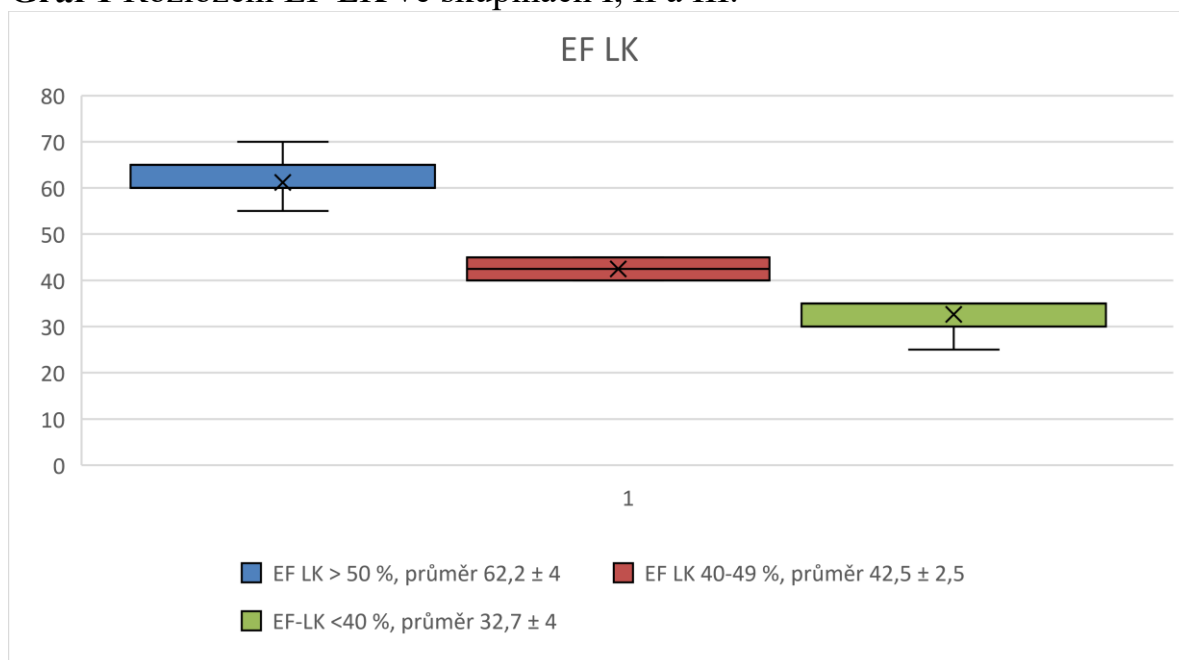
5 Výsledky

5.1 EF LK a poruchy glomerulární a tubulární funkce ledvin

Podle systolické funkce LK, resp. EF, jsme pacienty dělili na 3 skupiny (dle Souhrnu Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016, viz tab. 6; Špinar, J. et al. 2016) :

- I. s normální EF ($EF \geq 50\%$) – 129 vyšetřených
- II. s EF v tzv. středním pásmu ($EF 40-49\%$) – 8 vyšetřených
- III. s EF sníženou ($EF < 40\%$) – 30 vyšetřených

Graf 1 Rozložení EF LK ve skupinách I, II a III.



Základní údaje o vyšetřených rozdělených do 3 skupin podle výše EF LK jsou uvedeny v tabulce č. 7. S výjimkou vyššího věku ve skupině III byly skupiny s různou EF LK srovnatelné, včetně krevního tlaku a tepové frekvence. Počet pacientů ve skupině II byl nízký, nejvíce vyšetřených mělo EF LK v normě.

Tab. 7

Základní údaje o pacientech				
Skupina	I	II	III	p =
EF levé komory v %	≥ 50	40-49	≤ 40	
počet	129	8	30	
Věk v letech, průměr \pm směr. odchylka	58,8 \pm 9,3	63,7 \pm 6,5	66,9 \pm 6,6	0,001
Věk v letech, medián	60,0	64	67,5	N.S.
BSA	2,03 \pm 0,20	2,04 \pm 0,28	2,03 \pm 0,14	N.S.
TK syst. v mmHg	138 \pm 16	33 \pm 9	137 \pm 20	N.S.
TK syst. v mmHg medián	138	135	136,5	N.S.
TK diast. v mmHg	85 \pm 10	879	85 \pm 11	N.S.
TK diast. median	84	90	85	N.S.
Tepová frekvence/min	68 \pm 10	68 \pm 6	71 \pm 10	N.S.
Tepová frekvence/median	68	66	69,5	0,4528

Tabulka 8 udává hodnoty běžně vyšetřovaných laboratorních parametrů. I zde byly skupiny vzájemně srovnatelné ve většině nálezů. Výjimkou byla statisticky významně nižší albuminémie ve skupině III. Rozdíl mezi skupinami I a III však činil v průměru pouhých 2,2 g/l, což mohlo být způsobeno vyšším věkem vyšetřených skupiny III. Osoby skupiny I měli vyšší HDL, vyšší apolipoprotein A1 a nižší lipoprotein (a). Vyšší hladina apolipoproteinu A1, jako hlavní proteinové komponenty HDL, zřejmě souvisela s vyšší hladinou HDL ve skupině I. Tyto laboratorní změny mohly přispívat k poklesu EF LK v souvislosti s ischemickou chorobou srdeční skupiny III.

Tab. 8

Základní laboratorní nálezy				
Skupina	I	II	III	p =
EF levé komory v %	>50	40-49	<40	
počet	129	8	30	
Počet erytrocytů $\times 10^{12}/l$	4,77 \pm 0,37	4,99 \pm 0,45	4,82 \pm 0,51	0,4670
Hb v g/l	146 \pm 11	158 \pm 18,8	146 \pm 16,6	0,2719
S-Na ⁺ v mmol/l	141,5 \pm 2,5	141,3 \pm 1,9	141,3 \pm 2,2	0,8161
S-K ⁺ v mmol/l	4,5 \pm 0,4	4,5 \pm 0,6	4,6 \pm 0,4	0,6742
S-Cl ⁻ v mmol/l	104,2 \pm 2,64	104,3 \pm 1,6	103,3 \pm 2,8	0,5789
S-Mg ⁺⁺ v mmol/l	0,99 \pm 1,2	0,89 \pm 0,07	0,85 \pm 0,08	0,1583

S-osmolalita v mmol/kg	292±5,52	291±3,2	294±7,07	0,4163
S-albumin v g/l	46,4±3,3	45,5±4,13	44,2±2,9	0,0017
S-prealbumin v g/l	0,27±0,05	0,28±0,05	0,28±0,05	0,8343
S-transferin v g/l	2,55±0,36	2,39±0,26	2,53±0,38	0,5288
Cholesterol v mmol/l	4,79±1,04	4,16±1,01	6,84±12,49	0,1329
HDL v mmol/l	1,52±0,38	1,13±0,31	1,32±0,31	0,0023
LDL v mmol/l	2,67±0,91	2,47±0,94	2,61±1,27	0,5926
Apo A-1 v g/l	1,46±0,27	1,21±0,16	1,34±0,19	0,0050
Apo B v g/l	0,92±0,24	0,88±0,24	0,98±0,35	0,6836
Apo B/Apo A-1	0,68±0,28	0,74±0,20	0,81±0,36	0,1321
Lipoprotein(a) v nmol/l	17,4±50,9	23,3±17,4	53,6±88,5	0,0001
Aterogenní index	2,38±0,54	----	2,55±1,01	0,8349
Triacylglyceroly v mmol/l	1,50±0,89	1,31±0,49	1,68±1,40	0,6644

Tabulka 9 shrnuje echokardiografické nálezy u vyšetřených osob. Vyšetřené osoby byly rozděleny do tří výše uvedených skupin podle EF LK. Většina sledovaných veličin se mezi skupinami statisticky významně lišila. Odchyłky od normálu ukazovaly na současnou přítomnost poruchy diastolické funkce levé komory srdeční.

Tab. 9

Echokardiografické nálezy				
Skupina	I	II	III	p =
EF levé komory v %	>50	40-49	<40	
N	129	8	30	
LS-diameter v mm	43,4±4,8	43,6±5,3	47,8±6,4	0,0092
LS-diameter median	44	47,8	47	
LS-diameter index v mm/m ²	21,3±2,59	20,9±2,22	23,5±3,0	0,0025
LS-diameter index median	21,5	20,5	23,1	
LS area v cm ²	23,0±15,9	20,4±5,22	25,7±5,2	0,0004
LS area median	21	19	25,5	
EDD LK v mm	48,5±4,6	51,4±5,8	56,4±6,0	0,0001
EDD LK median	48	54	56,5	
ESD LK v mm	31,9±4,8	36,1±7,1	43,6±6,3	0,0007
ESD LK median	32	36	45	
IVSd v mm	11,6±1,9	12,0±1,52	11,5±2,3	0,4674
E v cm/s	65,3±16,3	55,6±16,8	55,3±18,2	0,0046
E median	63,5	51	48	
A v cm/s	72,6±16,3	68,8±15,0	71±15,9	0,8821
A median	71	69	72	

Ea v cm/s	7,9±2,5	20,0±35,3	5,7±2,3	0,0001
Ea median	8	8	5	
DT v ms	196±48	241±103	216±70,7	0,1256
DT median	189	234	215	
E/A	0,94±0,33	0,80±0,35	0,78±0,45	0,0012
E/A median	0,8	0,7	0,6	
E/Ea	8,75±2,78	8,12±2,42	11,02±5,68	0,0423
E/Ea median	8,3	7,8	9,8	

Tab. 10 porovnává rozdíly mezi glomerulární a tubulární funkcí ledvin u 3 skupin pacientů rozdělených podle EF LK. Je zřejmé, že jak glomerulární, tak tubulární funkční zdatnost ledvin byla významně závislá na EF LK.

Tab. 10

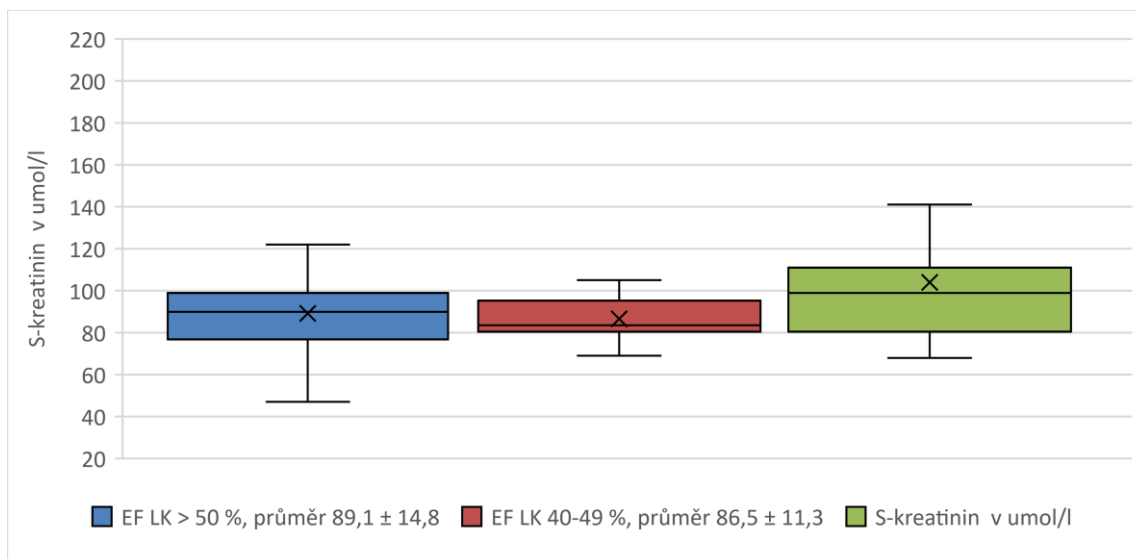
Ukazatelé funkce ledvin				
Skupina	I	II	III	p =
S-urea v mmol/l	5,49±1,52	5,25±2,52	6,65±3,36	N.S.
S-urea – median	5,4	4,7	6,2	
S-kreat v umol/l	89,7±14,8	80,1±10,6	102,2±32,5	0,0356
S-kreat – median	90	82	96,5	
Kys. Močová v μmol/l	355±86	395±106	391±97	N.S.
Kys. močová - median	344	367	395,5	
Cystatin C v mg/l	0,99±0,22	0,98±0,16	1,19±0,33	0,0003
Cystatin C – median	0,96	0,93	1,05	
eGFR-MDRD v ml/s/1,73m ²	1,190±0,213	1,392±0,135	1,108±0,288	0,0173
eGFR-MDRD-median	1,18	1,37	1,12	
eGFR-cystatin v ml/s/1,73m ²	1,415±0,380	1,385±0,252	1,121±0,354	0,0001
eGFR cystatin median	1,38	1,49	1,115	
U-kreatinin v mmol/l v čase 0	12,7±5,9	12,4±5,5	12,0±4,84	N.S.
U-osmolalita v mmol/kg (1 h)	746±156	718±165	708±0120	N.S.
U osmolalita (1 h) /median)	771	718	708	
U-osmolalita (2 h)	784±143	774±119	727±120	N.S.

U-osmolalita (2 h) (median)	788	774	740	
U-osmolalita (3 h)	817±143	824±95	730±134	0,0131
U-osmolalita (3 h) (median)	825	797	754	
U-osmolalita (4 h)	832±141	839±107	736±148	0,0120
U-osmolalita (4 h) (median)	836	799	767	
U-albuminurie/U- kreatinin	1,7±4,1	0,9±0,89	7,8±27	N.S.
U-albuminurie/ U- kreatinin (median)	0,69	0,445	0,59	
NAG U/l	11,6±26,6	12,8±10,6	8,5±11,0	N.S
NAG median	5,2	9,1	4,8	
NGAL v µg/l	53,5±64	31,4±9,32	39,3±27,8	N.S.
NGAL median v µg/l	33	32	29	

V této části studie hodnotíme odchylky funkce ledvin jen na základě výše EF LK, bez ohledu na ostatní echokardiografické veličiny. Z tabulky 9 je zřejmé, že kromě různé EF LK se skupiny I, II a III lišily i v echokardiografických známkách diastolické dysfunkce. Vztahy mezi parametry diastolické dysfunkce srdeční a ledvinovými funkcemi jsou analyzovány v jiné části této studie.

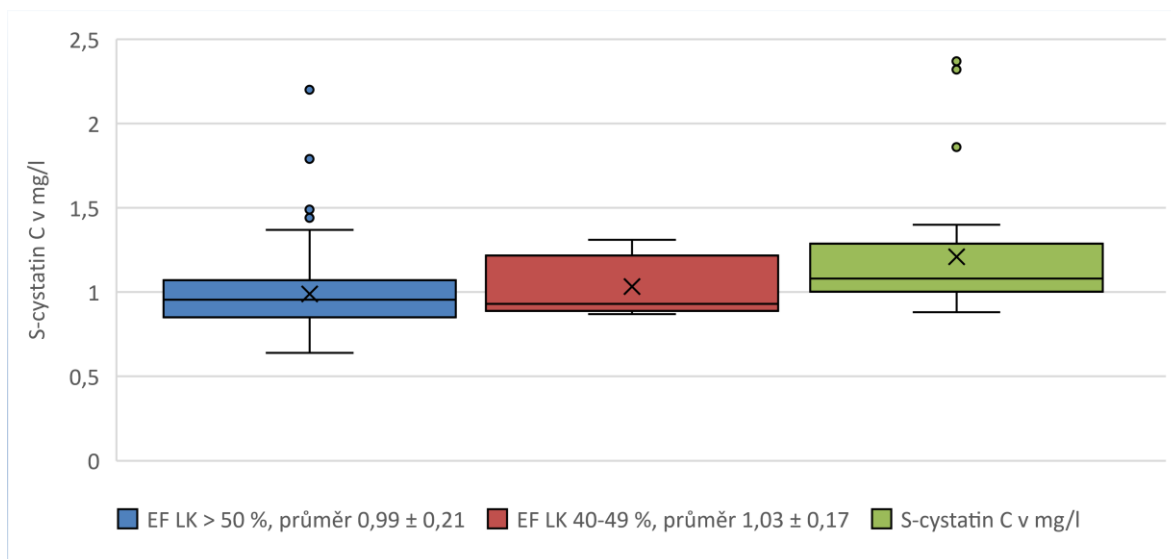
S-kreatinin i S-cystatin C byly tím vyšší, čím nižší byla EF LK (graf 2. a 3.). Naopak, eGFR-cystatin C klesala paralelně s klesající EF LK. Nejvyšší průměrnou eGFR-MDRD jsme zaznamenali ve skupině II, což přičítáme malému počtu pacientů v této skupině. (graf 4.). Je zřejmé, že parametry založené na S-cystatin C (eGFR-cystatin C - graf 5.) vykazovaly těsnější vztah k EF LK než obdobné parametry založené na S-kreatinin. Nález také dokazuje sníženou koncentrační schopnost ledvin při pokleslé EF LK. Osmolalita moči plynule stoupala v průběhu koncentračního pokusu ve všech třech skupinách pacientů a v každé hodině byla tím nižší, čím nižší byla EF LK. Statistické významnosti tyto rozdíly dosáhly ve 3. a 4. hodině koncentračního pokusu.

Graf 2: S-kreatinin podle EF LK



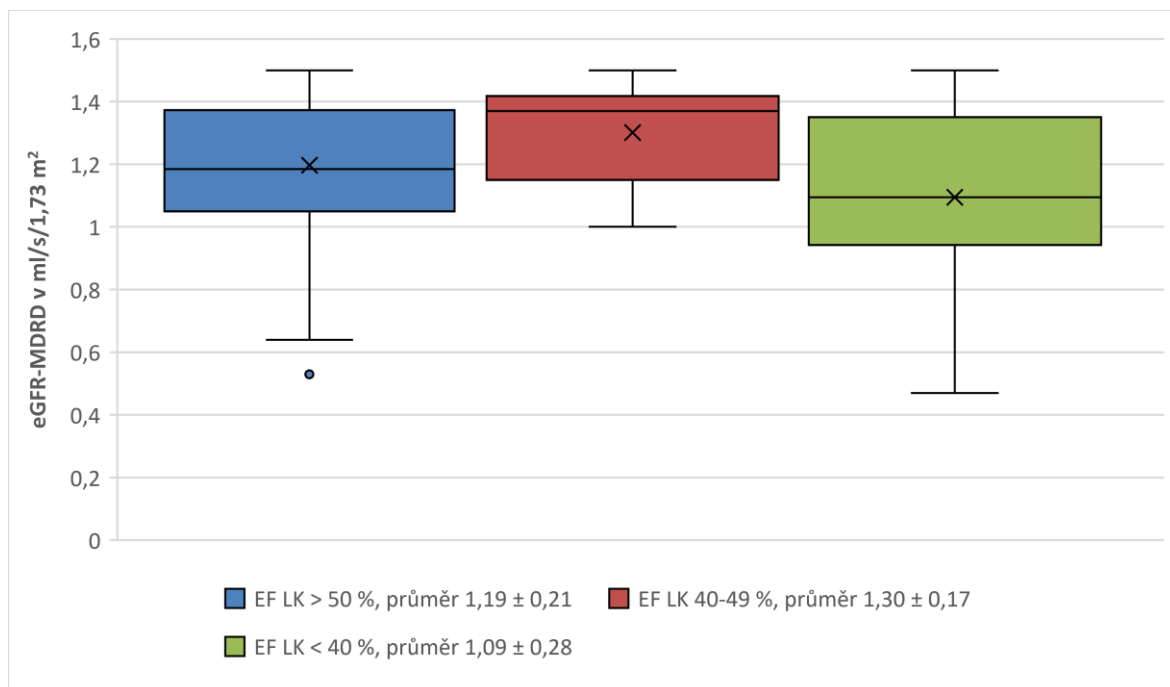
P=0,0356

Graf č. 3: S-cystatin C podle EF LK



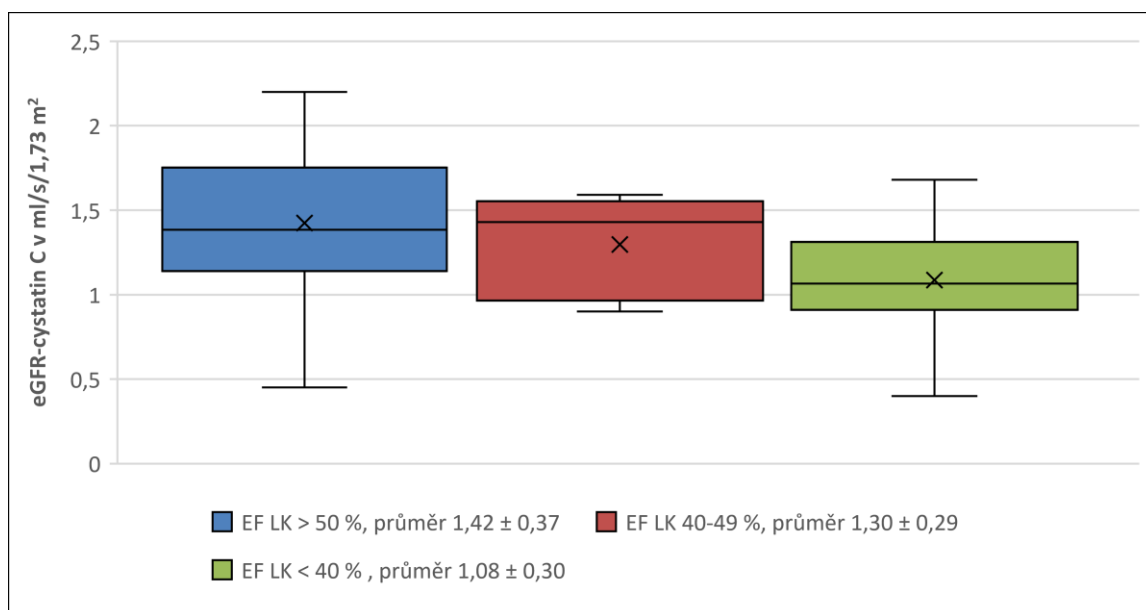
P= 0,0003

Graf č. 4: eGFR-MDRD podle EF LK



P= 0,0173

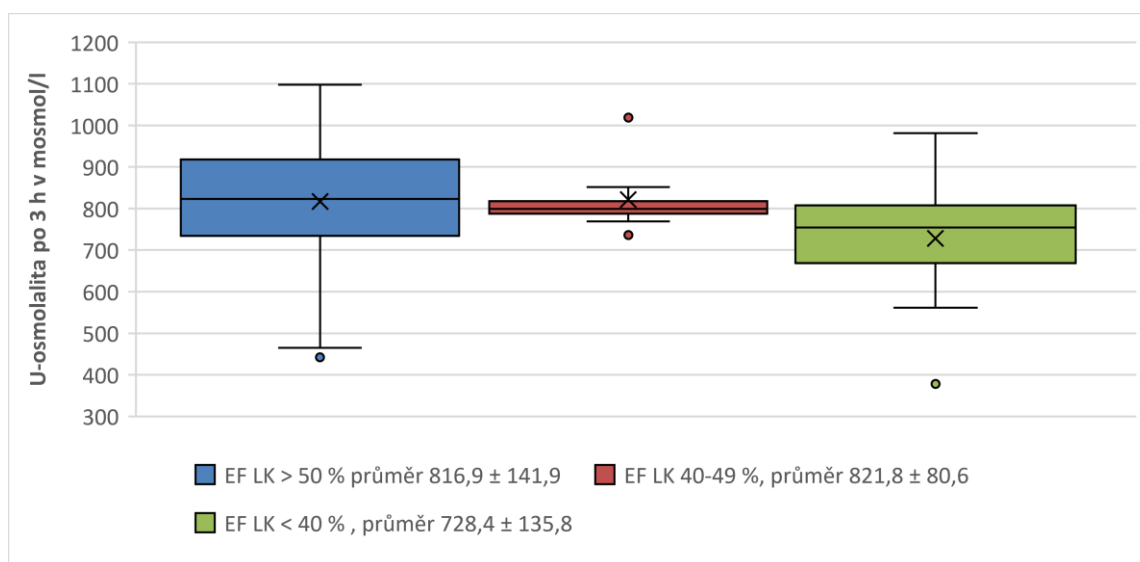
Graf č. 5: eGFR-cystatin C podle EF LK



P=0,0001

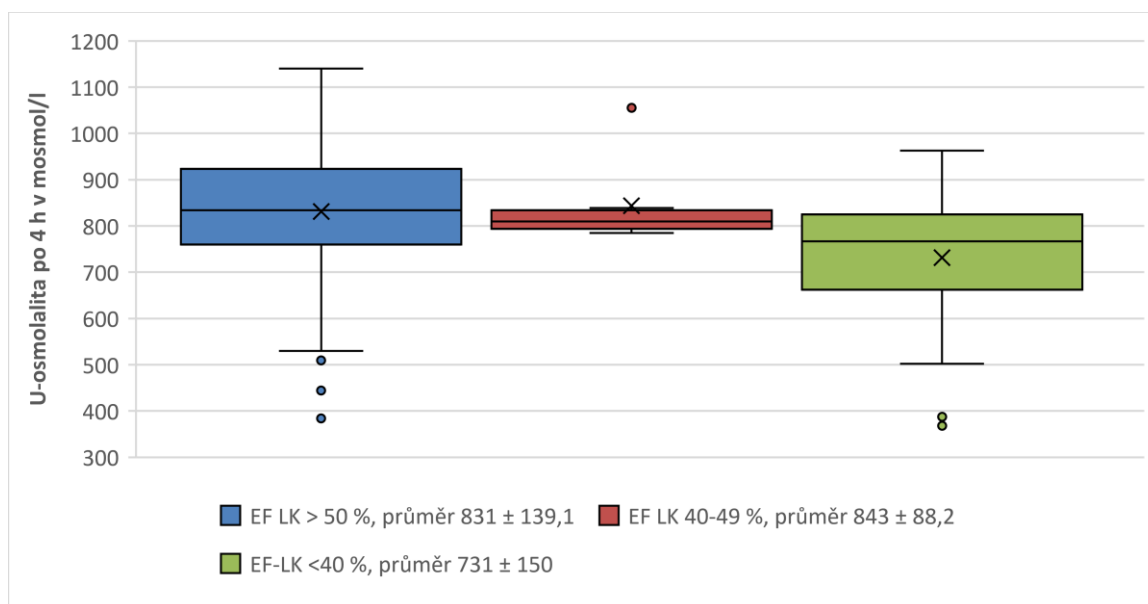
Močové koncentrace kreatininu v čase 0 při zahájení koncentračního pokusu byly ve skupinách I, II a III téměř identické. Prokázali jsme, že schopnost ledvin vytvářet koncentrovanou moč přímo úměrně souvisí s hodnotou EF LK. Nižší osmolalita moči při nízké EF LK byla zřejmá už v první a druhé hodině koncentračního pokusu (viz tab. 10), statistické významnosti však dosáhla až ve třetí a čtvrté hodině, kdy byl rozdíl v osmolalitě moči velmi přesvědčivý (825 vs. 754 a 836 vs. 767 mosm/l mezi skupinami I a III ve 3. resp. 4. hodině po aplikaci arginin vasopresinu; mediány). Poškození tubulární funkce ledvin je tedy časným projevem snížené systolické funkce levé komory srdeční. (Grafy 6 a 7)

Graf 6: U-osmolalita ve 3. hodině koncentračního pokusu podle EF



P=0,0131

Graf 7 U-osmolita ve 4. hodině koncentračního pokusu podle EF LK



P=0,0120

Průměrná hodnota mikroalbuminurie byla nesignifikantně vyšší ve skupině III, ale s velkou směrodatnou odchylkou, takže rozdíly mezi skupinami nedosáhly statistické významnosti. Malou výpovědní hodnotu mikroalbuminurie ve vztahu k EF LK u našich pacientů dokládá i téměř stejná hodnota jejího mediánu ve všech třech skupinách, který se pohyboval v normálním rozmezí mikroalbuminurie.

Nenalezli jsme rozdíly v hladinách NAG a NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin; protein akutní fáze), které jsou považovány za parametry, jimiž se prokazuje poškození tubulů akutního, ale též chronického typu.

Tab. 11. Korelace mezi věkem a glomerulární a tubulární funkcí

Parametr	Věk (roků) r=	p=
U-osm 1 v mosm/l	-0,2010	0,0130
U-osm 2 v mosm/l	-0,2433	0,0022
U-osm 3 v mosm/l	-0,3188	0,0006
U-osm 4 v mosm/l	-0,3225	0,0001
S-cystatin v mg/l	0,4200	0,0001
eGFR- cystatin C v ml/s/1,73 m²	-0,4447	0,0001
S-kreatinin v µmol/l	0,1464	0,0605
eGFR-MDRD v ml/s/1,73 m²	-0,3401; 0,0001	0,0001

r...Spearmanův korelační koeficient

Je dlouho známo i z české literatury (Nádvorníková H 1966, 1967, 1971), že koncentrační schopnost ledvin klesá s věkem. Sérový kreatinin se s věkem neměnil (zejména v důsledku menšího množství svalové hmoty ve vyšším věku), zatímco cystatin C s věkem stoupal a jak eGFR-MDRD, tak eGFR-cystatin C, klesala. (tab. 11) Je to dáno hyperbolickým vztahem mezi sérovou hladinou kreatininu či cystatinu C a jejich clearancí (Smith HW 1955, Schüick O 1970), z něhož vyplývá, že v rozmezí relativně zachované funkce ledvin (jako u našich kardiologických pacientů) je eGFR citlivějším vyjádřením funkce než sérová hladina kreatininu či cystatinu C. Z našich nálezů dále vyplývá, že u pacientů s kardiorenálním syndromem, kteří neměli primární onemocnění ledvin a jejichž glomerulární filtrace se pohybovala blízko normálního rozmezí, byl S-cystatin C lepším ukazatelem funkčních změn ledvin ve vztahu k EF LK než S-kreatinin. Rovněž eGFR-kreatinin i eGFR-cystatin C lépe korelovala s EF LK než sérová hladina kreatininu. O přednostech S- kreatininu versus S-cystatinu C se již řadu let vedou literární diskuse a proto jsme v naší studii vyšetřili oba ukatele glomerulární filtrace. Podstata tohoto problému není předmětem naší studie, bylo však třeba jej vzít v úvahu při hodnocení získaných výsledků.

5.2 Diastolická dysfunkce a poruchy tubulární a glomerulární funkce ledvin

V této části studie hodnotíme odchylky funkce ledvin jen na základě ECHO znaků diastolické dysfunkce v celé skupině 167 vyšetřených. Z nich mělo EF LK ≥ 50 % 129 vyšetřených, 8 ji mělo v rozmezí 40-49 % a 30 v rozmezí <40 . Hodnoty ECHO parametrů v celé skupině 167 pacientů jsou uvedeny výše v tab. 9.

5.2.1 Vztahy mezi diastolickou funkcí srdce a ledvinnými funkcemi

Tab. 12 a 13. popisují vztahy mezi tubulární a glomerulární funkcí ledvin a ECHO ukazateli diastolické dysfunkce.

Osmolalita moče ve 3. a 4. hodině koncentračního pokusu byla tím větší, čím vyšší bylo Ea a E/A, a tím nižší, čím vyšší byla A a plocha levé síně. V první a druhé hodině koncentračního pokusu byly tyto vztahy již také zřejmé, ale ještě většinou nedosáhly statistické významnosti. Nejtěsnější asociaci jsme prokázali mezi A a Uosm, kdy bylo dosaženo statistické významnosti již v první hodině koncentračního pokusu a ve druhé hodině byl tento vztah jen těsně pod hranicí významnosti ($p=0,0571$)

S-kreatinin negativně koreloval s Ea, ale vztahy k ostatním echokardiografickým parametrům diastolické dysfunkce jsme neprokázali. Vztahy hladiny S-cystatin C k parametrům diastolické dysfunkce byly podstatně četnější. Hladina S-cystatin C byla tím vyšší, čím bylo vyšší A a čím větší byl průměr levé síně. Naopak byl S-cystatin C tím nižší, čím vyšší bylo E, Ea, E/A a index průměru levé síně. eGFR-cystatin C zrcadlově odrážela změny jeho sérové hladiny. Byla tím vyšší, čím vyšší bylo E, Ea a E/A a byla tím nižší čím vyšší bylo A, DT, indexovaný průměr levé síně a ESD levé komory. Je tedy zřejmé, že S-cystatin C a e-GFR-cystatin C jsou těsněji asociovány s ECHO parametry diastolické dysfunkce než ukazatelé ledvinové funkce odvozené od S-kreatininu. Dále je zřejmé, že dle stupně statistické významnosti byla eGFR- cystatin C těsněji spjata s ECHO znaky diastolické dysfunkce než S-cystatin C. Vztahy založené na S-kreatininu se vyznačovaly jen pravděpodobností těsně pod $p<0,05$, zatímco korelace založené na S-cystatinu C vykazovaly vysoký stupeň pravděpodobnosti. S-kreatinin a eGFR-MDRD až překvapivě zřídka korelovaly s měřenými ECHO parametry diastolické dysfunkce.

5.2.2 Nejčastější spojitosti mezi ECHO známkami diastolické dysfunkce a funkcí ledvin

Z echokardiografických průtokových parametrů diastolické dysfunkce korelovaly s glomerulární funkcí ledvin (tj. s S-cystatin C, eGFR-cystatin C, S-kreatinin a eGFR-MDRD) nejčastěji A a Ea (obojí 4krát) a E/A (3krát), zatímco parametr E koreloval jen se dvěma (s cystatinem C a s eGFR-cystatin C) a DT jen s jedním. Asociace glomerulární funkce se strukturálními ECHO parametry byly ojedinělé. Maximální dosažená osmolalita moče byla v těsném vztahu k A, Ea, E/A a ze strukturálních parametrů k velikosti levé síně. Obecně lze shrnout, že hemodynamické ECHO znaky, charakterizující kinetiku krevního proudu mezi levou síní a levou komorou byly asociovány s úrovní glomerulární a tubulární funkce ledvin 16krát, zatímco strukturální parametry jen čtyřikrát. (tab. 12 a 13)

Tab. 12. Korelace mezi hemodynamickými ECHO nálezy a glomerulární a tubulární funkcí

Parametr	E r p	A r p	Ea r p	E/Ea r p	A r p	E/A r p	DT r p
U-osm1	0,0343 0,6758	-0,1722 0,0397	0,0813 0,4436	-0,0983 0,2315	0,1691 0,0427	0,0013 0,9683	
U-osm2	0,0331 0,6720	-0,1578 0,0571	0,1015 0,4150	-0,1134 0,1630	0,1487 0,0721	0,0286 0,7349	
U-osm3	0,0731 0,3692	-0,2390 0,0032	0,1603 0,0486	-0,1468 0,0711	0,2328 0,047	0,0266 0,7296	
U-osm4	0,0695 0,3963	-0,2370 0,0044	0,1704 0,0370	-0,1519 0,0635	0,2265 0,0063	0,0205 0,8031	
S-cystatin C	-0,1593 0,0422	0,1822 0,0233	-0,2725 0,0005	0,1491 ±0,0583	-0,2197 0,0058	0,1117 0,1569	
eGFR cystatin	0,2377 0,0022	-0,1989 0,0131	0,2943 0,0001	-0,1303 ±0,0985	0,2918 0,0002	-0,1705 0,0300	
S- kreatinin	0,0032 0,9679	0,0049 0,9517	-0,1554 0,0476	0,1014 0,1978	-0,0281 0,7270	-0,1398 0,7001	
MDRD	0,0508 0,5182	-0,1611 0,0445	0,1396 0,0754	-0,1309 0,0959	0,0929 0,2472	-0,0397 0,6145	
MA	0,0504 0,5219	0,2099 0,0085	-0,2385 0,0022	0,2309 0,0030	-0,1229 0,1251	0,1057 0,1792	
NAG	0,0349 0,6578	-0,0997 0,2172	-0,0786 0,3566	-0,0637 0,4208	0,1163 0,1482	0,0274 0,7292	
NGAL	-0,0464 0,5550	0,0297 0,7129	-0,0259 0,7427	-0,0072 0,9276	-0,0498 0,5356	-0,0722 0,3598	

r...Spearmanův korelační koeficient

Tab. 13. Korelace mezi strukturálními ECHO nálezy a glomerulární a tubulární funkcí

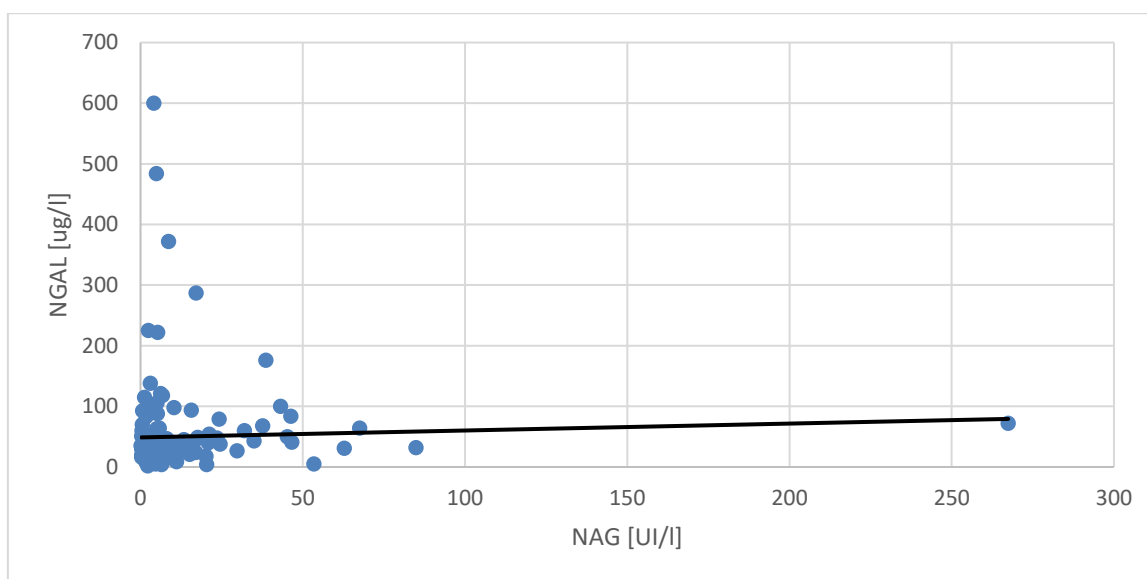
Parametr	LS diameter	LS diameter index	LS area	EDD LK	ESD LK	Septum tloušťka	Zadní stěna tloušťka
U-osm 1	0,0401 0,6268	-0,0383 0,6459	-0,1268 0,1284	-0,1035 0,2060	-0,0589 0,4912	0,0078 0,9240	0,0612 0,4550
U-osm 2	0,0025 0,9754	-0,0927 0,2577	-0,1688 0,0396	-0,0965 0,2188	-0,0746 0,3755	0,0385 0,6606	-0,0399 0,9151
U-osm 3	-0,0100 0,9025	-0,1239 0,1310	-0,1849 0,0245	-0,1046 0,2060	-0,0880 0,2957	0,0206 0,7989	0,0054 0,9472
U-osm 4	0,0302 0,7142	-0,1397 0,0913	-0,1908 0,0210	-0,1146 0,1612	-0,1042 0,2220	0,0008 0,9918	0,0238 0,7916
Cystatin	0,1034 0,1917	0,1976 0,0126	0,1354 0,0908	0,0789 0,3153	0,1117 0,1569	0,0746 0,3423	0,207 0,1237
GF cyst	-0,0637 0,4219	-0,2281 0,0038	-0,1083 0,1770	-0,0415 0,5979	-0,1606 0,0488	0,0746 0,3626	-0,1181 0,1319
S-kreat	0,1194 0,1313	-0,0167 0,8348	0,0952 0,2357	0,0473 0,5473	0,0753 0,3581	0,1032 0,1883	0,01328 0,0901
MDRD	-0,0379 0,6323	-0,1174 0,1404	-0,0948 0,2377	0,0760 0,3332	0,0505 0,5376	-0,0503 0,5226	-0,0399 0,6123
MA	0,1357 0,0852	0,1054 0,1848	0,0582 0,4689	-0,0229 0,7707	-0,0796 0,3297	0,1059 0,1759	0,1124 0,1505
NAG	-0,0869 0,2730	-0,0461 0,5641	-0,0430 0,5928	-0,1336 0,1020	-0,1336 0,10320	-0,0908 0,2473	-0,0724 0,3566
NGAL	-0,0094 0,9050	0,0285 0,7201	0,064 0,4219	0,2104 0,0067	-0,0175 0,8239	0,0257 0,7426	0,0536 0,4940

r...Spearmanův korelační koeficient

Mikroalbuminurie, vztažená na močovou koncentraci kreatininu, ač byla u většiny pacientů v normálním rozmezí, přesto pozitivně korelovala s A a E/Ea a negativně s Ea a velmi přesvědčivě s močovou koncentrací NGAL ($P < 0,0001$) (tab. 12 a 13). Tento nálezn potvrzuje význam mikroalbuminurie jako biomarkeru srdeční dysfunkce a podporuje i názory o tom, že i vyšší zastoupení albuminu v moči ještě v rámci normálního rozmezí do 30 mg/24 h je ve vztahu k rozvoji srdečních onemocnění (Xiy, F. et al. 2015, Matthew, F. Yuyun 2005)

Vztahy mezi NAG a NGAL a sledovanými veličinami ECHO diastolické funkce nebyly přesvědčivé a statisticky významnou pozitivní závislost jsme našli jen mezi EDD LK a močovými koncentracemi NGAL (tab. 13). Přesto jsme prokázali přesvědčivý přímý vztah mezi NAG a NGAL. (graf 8)

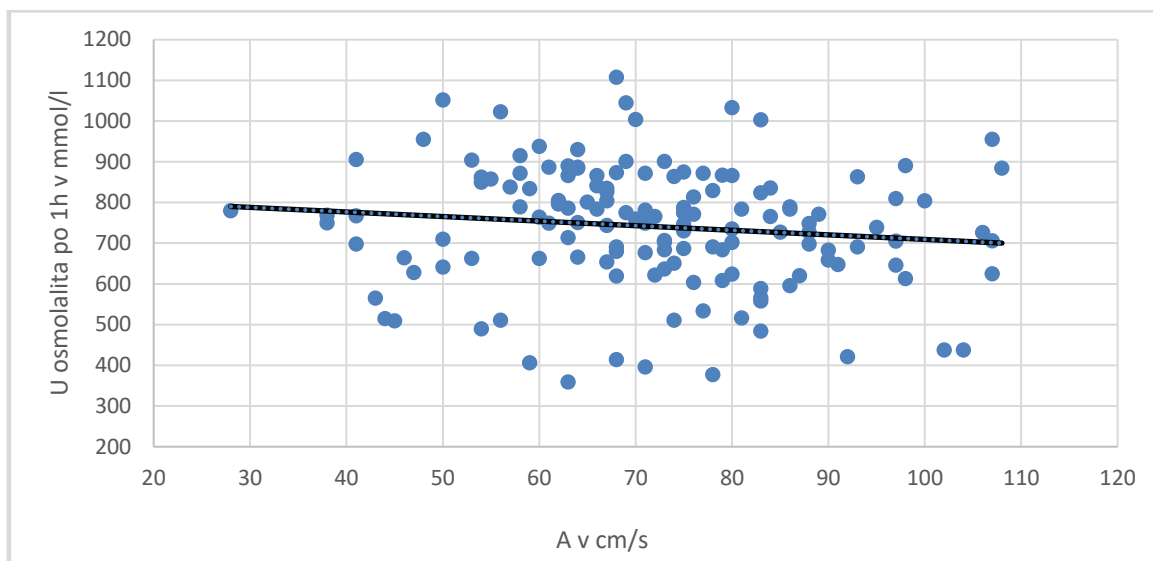
Graf č. 8: Korelace mezi močovými koncentracemi NAG a NGAL



$$y = 0,114 x + 48,772, r = 0,01642, p = 0,0345 \text{ } N=166$$

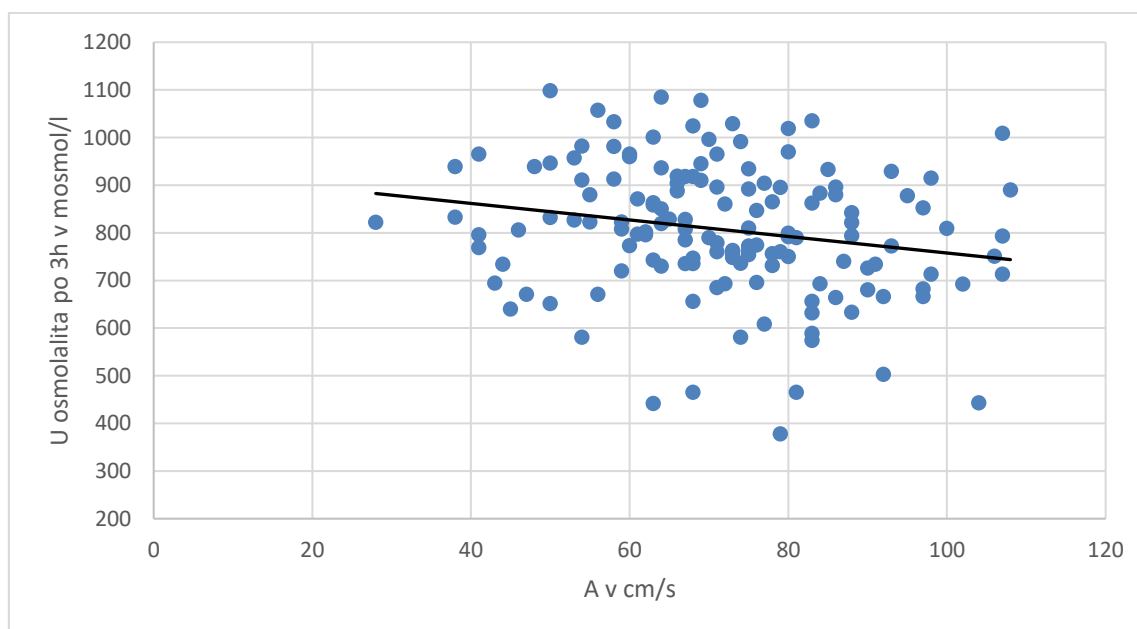
V celém souboru jsme našli statisticky signifikantní korelaci mezi vlnou A transmitrálního průtoku a osmolalitou moči po 1., 3. a 4. hodině od zahájení koncentračního pokusu s Minirinem. Ve 2. hodině byla tato asociace těsně pod hranicí statistické významnosti (graf 9, 10, 11)

Graf 9: Lineární regresní analýza vztahu mezi A a U-osmolalitou po 1 hodině



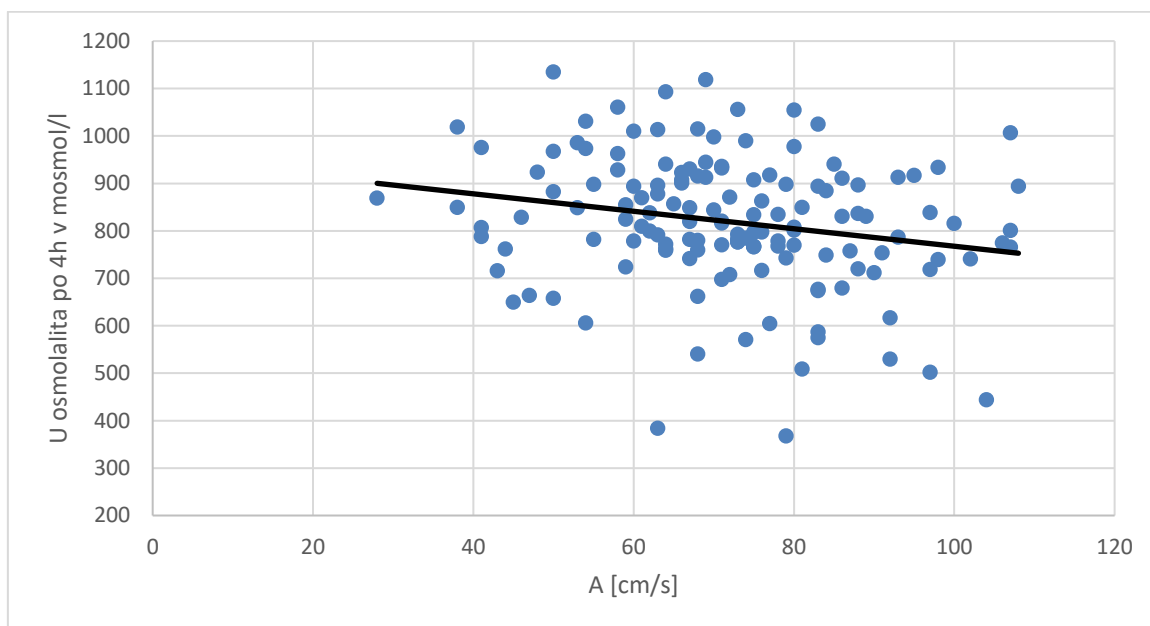
$$y = -1,1241x + 821,66, r = -0,1722, p = 0,0397, N = 143$$

Graf 10: Lineární regresní analýza vztahu mezi A a U-osmolalitou po 3 hodinách



$$y = -1,7347 x + 931,11, r = -0,2390, p = 0,0032, N = 145$$

Graf 11: Lineární regresní analýza vztahu mezi A a U-osmolalitou po 4 hodinách

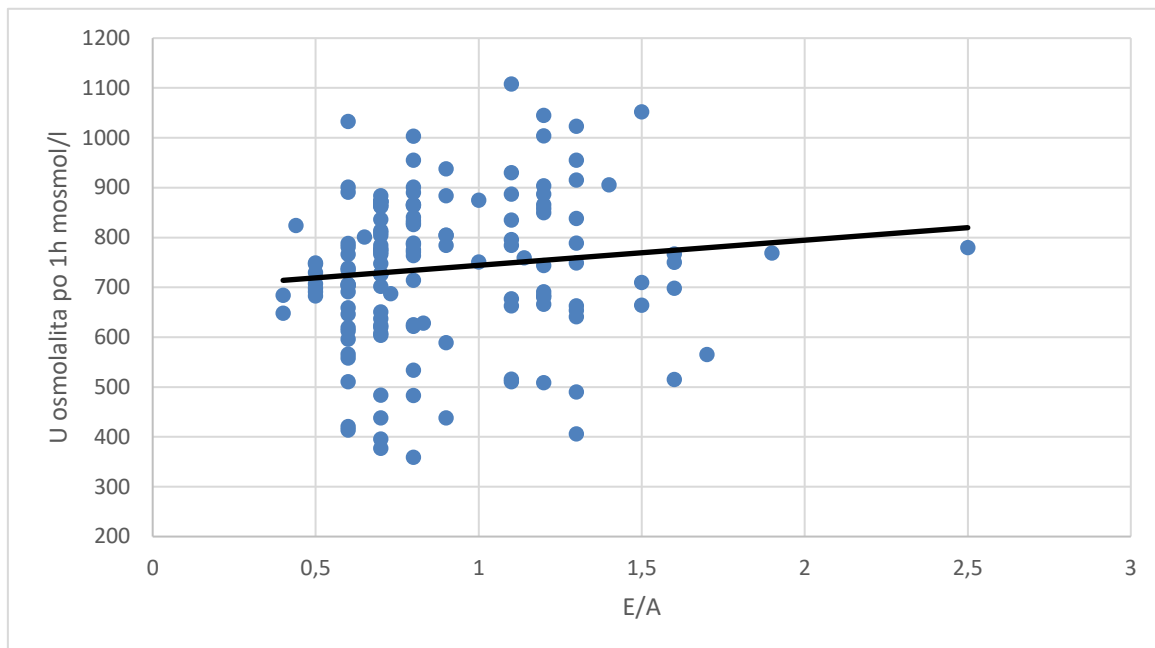


$$y = -1,8421x + 951,77, r = -0,2370, p = 0,0044, N = 145$$

5.3 Grafické znázornění vztahů mezi ECHO znaky diastolické dysfunkce a koncentrační schopností ledvin

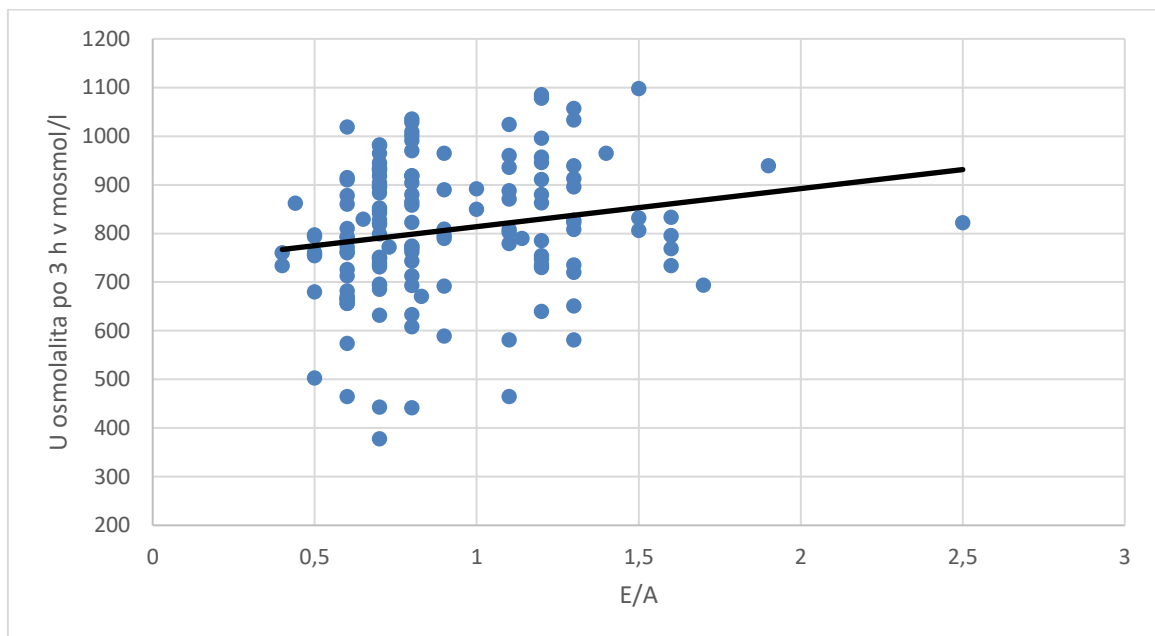
Prokázali jsme statisticky signifikantní korelaci mezi poměrem E/A transmitrálního průtoku a osmolalitou moči po 1, 3 a 4 hodinách od zahájení koncentračního pokusu (graf 12, 13, 14).

Graf 12: Lineární regresní analýza vztahu mezi E/A a U osmolalitou po 1 hodině



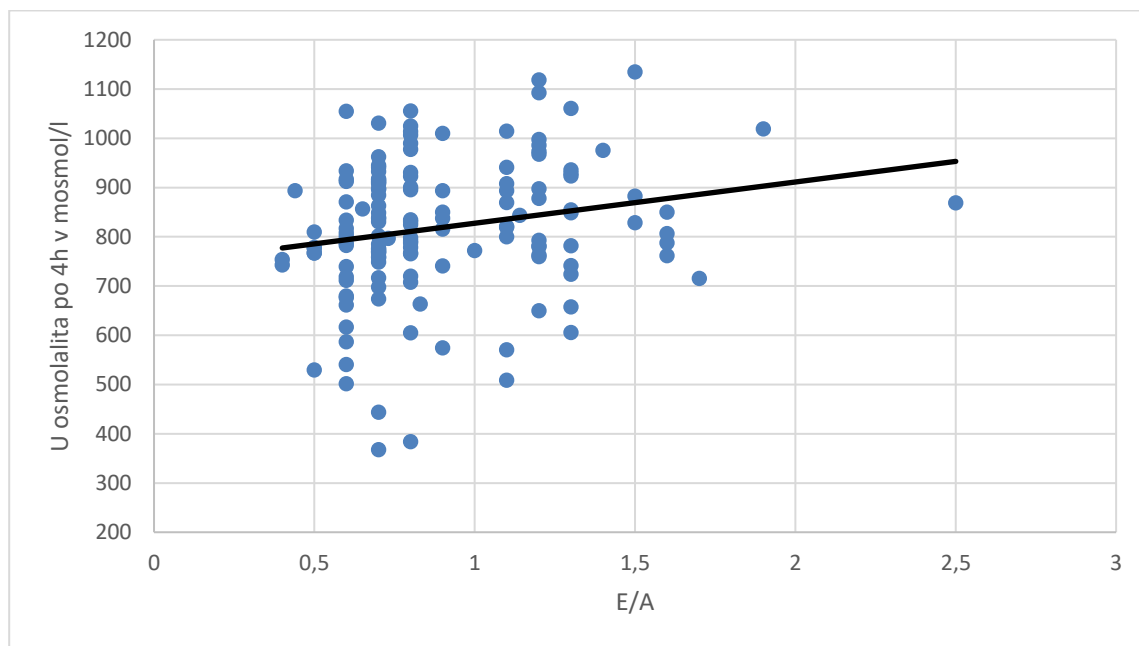
$$y = 50,329 x + 693,9, r = 0,1691, p = 0,0427, N = 144$$

Graf 13: Lineární regresní analýza vztahu mezi E/A a U-osmolalitou po 3 hodinách



$$y = 78,216 x + 735,77, r = 0,2328, p = 0,047, N = 146$$

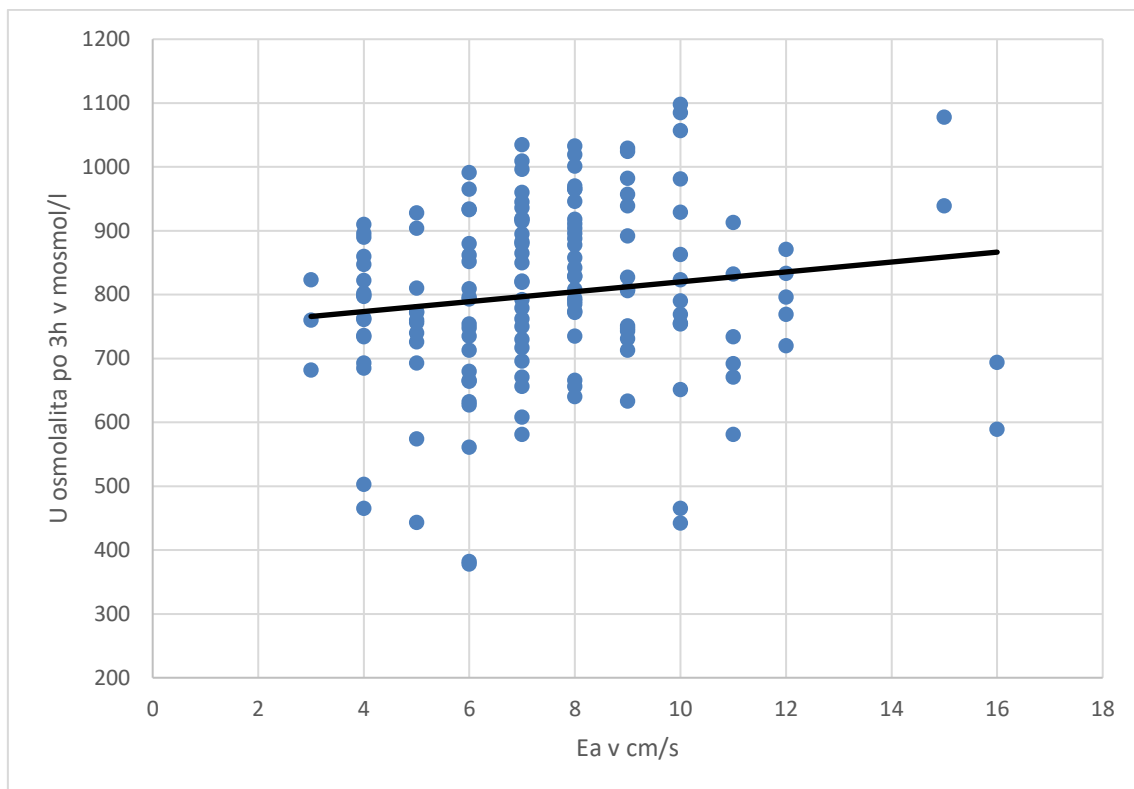
Graf 14: Lineární regresní analýza vztahu mezi E/A a U-osmolalitou po 4 hodinách



$$y = 83,779 x + 743,69, r = 0,2265, p = 0,0063, N = 144$$

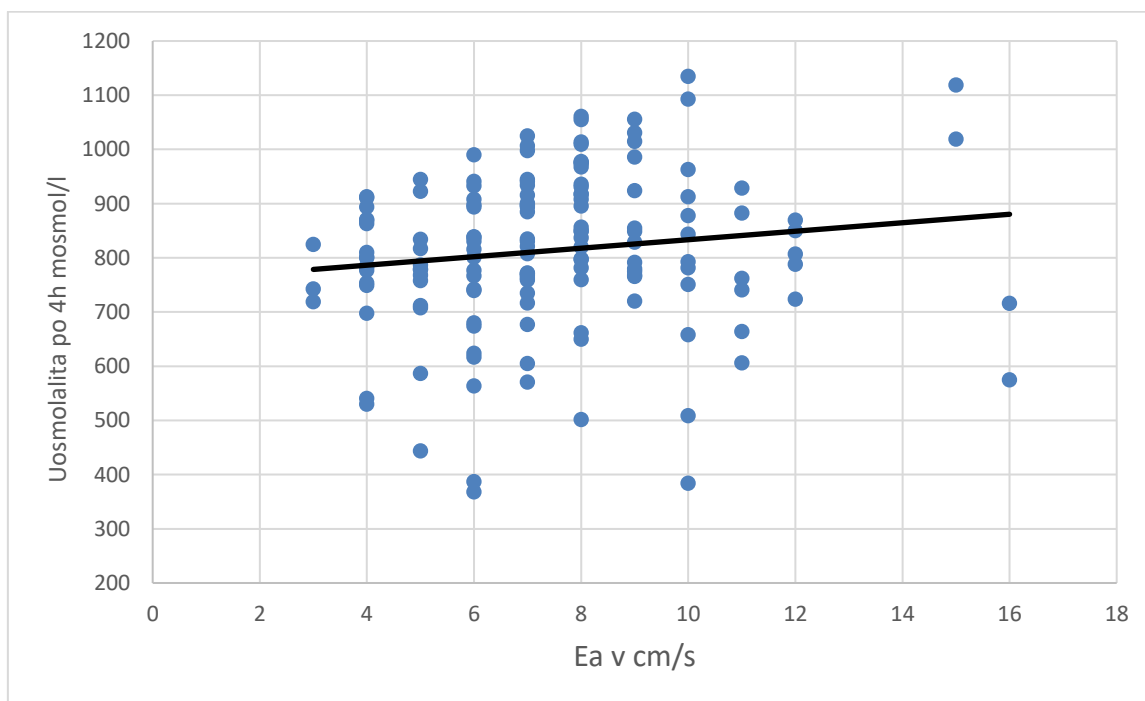
Zjistili jsme statisticky signifikantní korelaci mezi vlnou Ea pohybu mitrálního prstence a osmolalitou moči po 3 a po 4 hodinách od začátku koncentračního pokusu s Minirinem (graf 15 a 16)

Graf 15: Lineární regresní analýza vztahu mezi vlnou Ea a U-osmolalitou po 3 hodinách



$$y = 7,7526 x + 742,52, r = 0,16036, p = 0,0486, N = 152$$

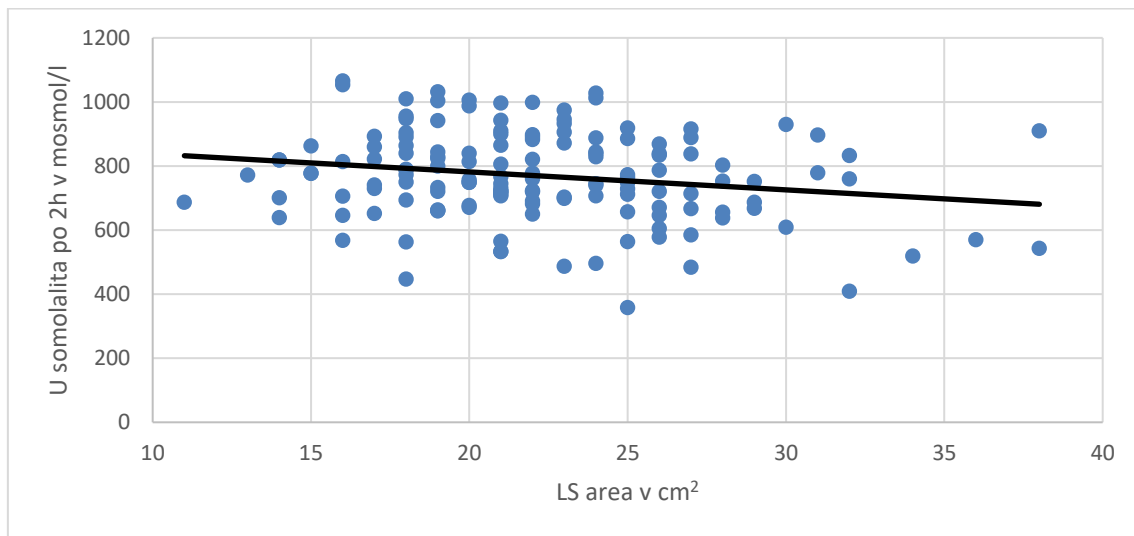
Graf 16: Lineární regresní analýza vztahu mezi vlnou E_a a U -osmolalitou po 4 hodinách



$$y = 7,8312x + 755,06, r = 0,1704, p = 0,0370, N = 152$$

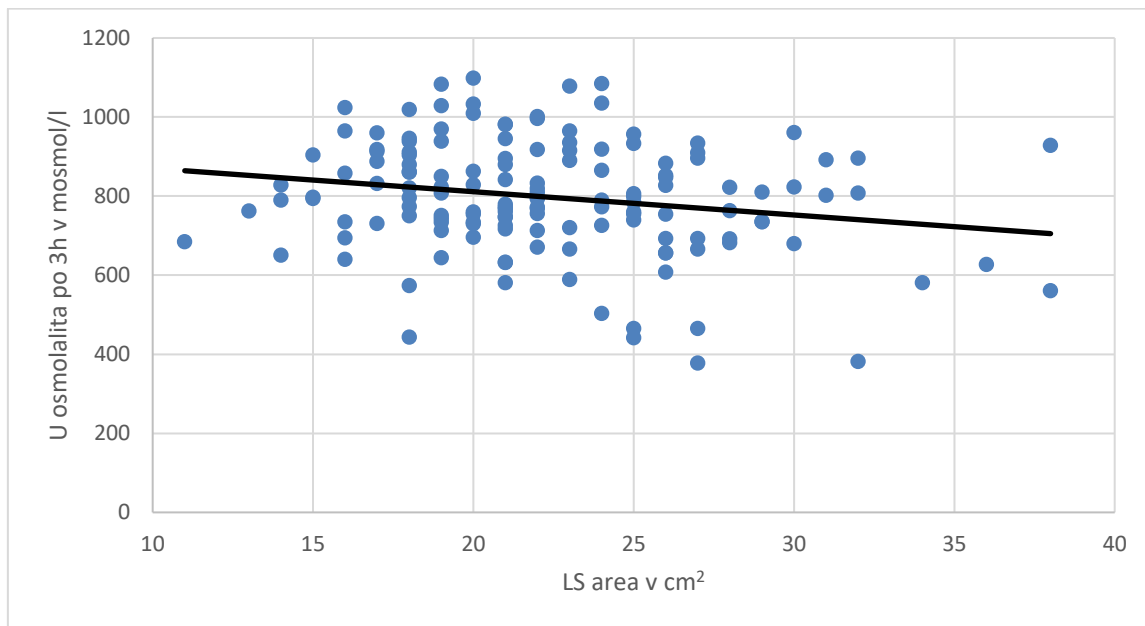
Prokázali jsme statisticky signifikantní korelaci mezi plochou levé síně a osmolalitou moči po 2, 3 a 4 hodinách od začátku koncentračního pokusu s Minirinem (graf 17, 18, 19).

Graf 17: Lineární regresní analýza vztahu mezi plochou LS a U-osmolalitou po 2 hodinách



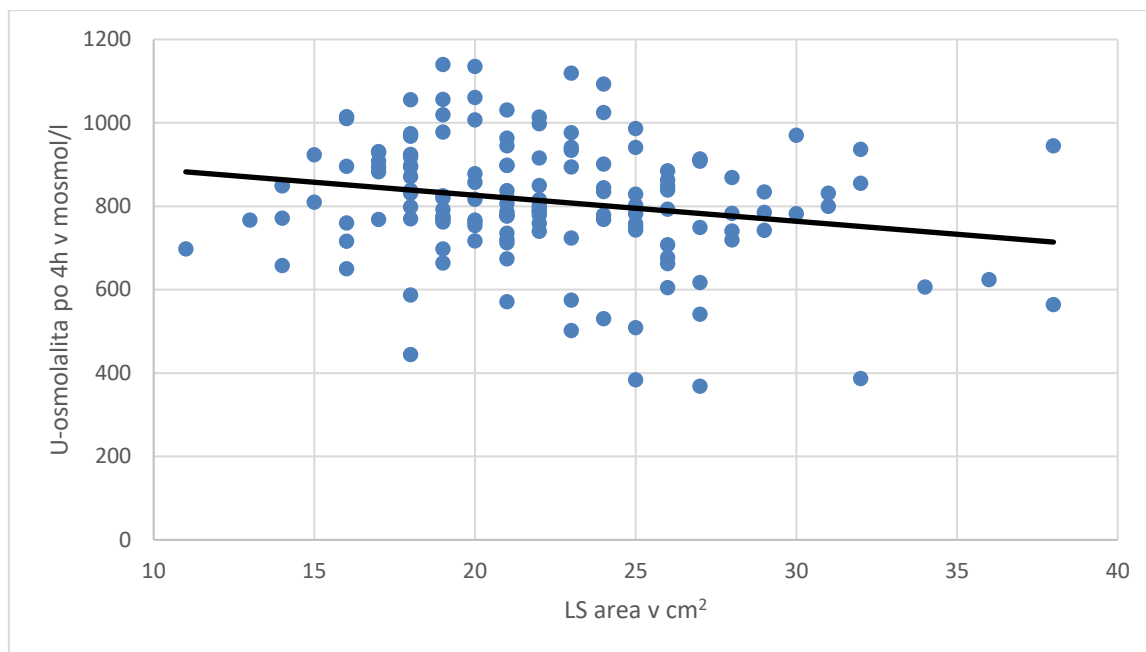
$$y = -5,6046x + 893,69, r = -0,1688, p = 0,0396, N = 148$$

Graf 18: Lineární regresní analýza vztahu mezi plochou LS a U-osmolalitou po 3 hodinách



$$y = -5,6046x + 893,69, r = -0,1688, p = 0,0396, N = 148$$

Graf 19: Lineární regresní analýza vztahu mezi plochou LS a U-osmolalitou po 4 hodinách

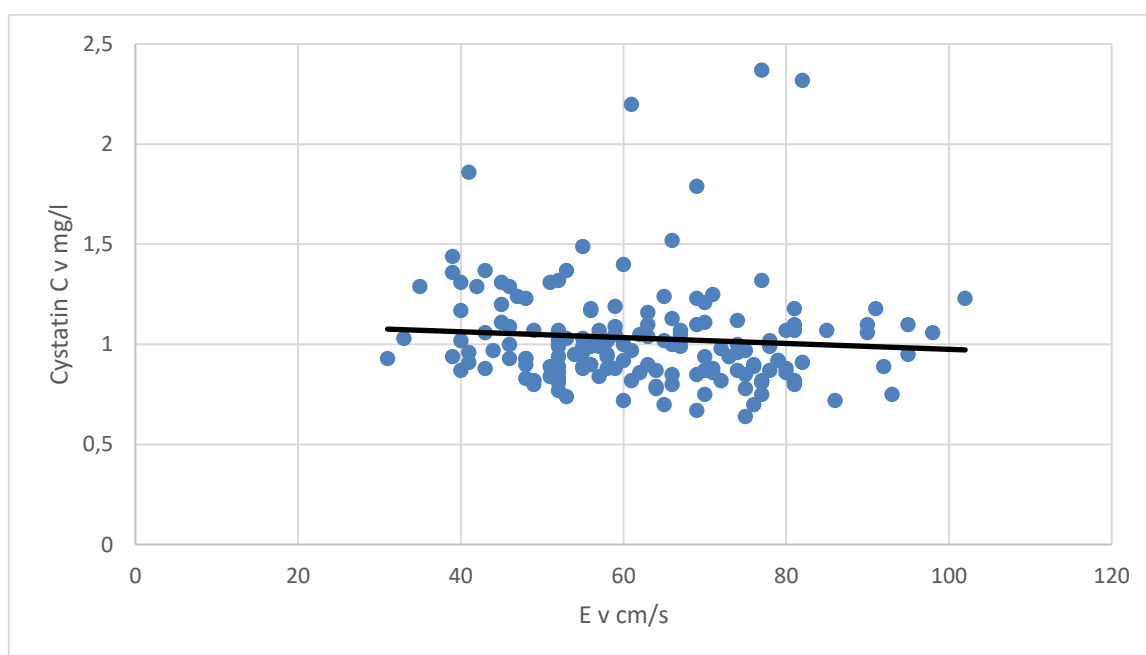


$$y = -6,2356 x + 951, r = -0,1908, p = 0,0210, N = 146$$

5.4 Grafické znázornění vztahů mezi ECHO znaky diastolické dysfunkce versus S-cystatin C, eGFR-cystatin C, S-kreatinin, eGFR-MDRD

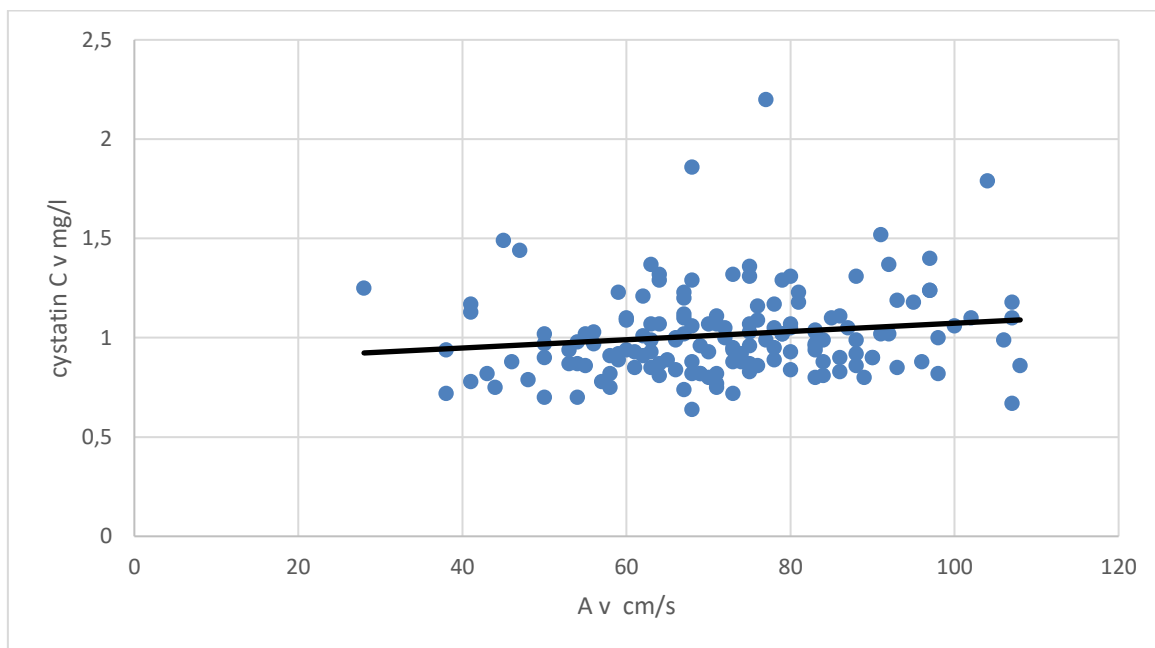
Nalezli jsme statisticky významnou negativní korelaci mezi S-cystatin C a vlnou E transmitrálního průtoku (graf 20), pozitivní mezi S-cystatin C a vlnou A transmitrálního průtoku (graf 21), negativní mezi S-cystatin C a vlnou Ea pohybu mitrálního prstence (graf 22), pozitivní mezi S-cystatin C a poměrem E/Ea (graf 23) a pozitivní korelaci mezi S-cystatin C a indexem diametru levé síně (graf 24). Tyto nálezy svědčí o tom, že zhoršené parametry diastolické funkce levé srdeční komory jsou asociovány se sníženou funkcí ledvin.

Graf 20: Lineární regresní analýza vztahu mezi S-cystatin C a vlnou E



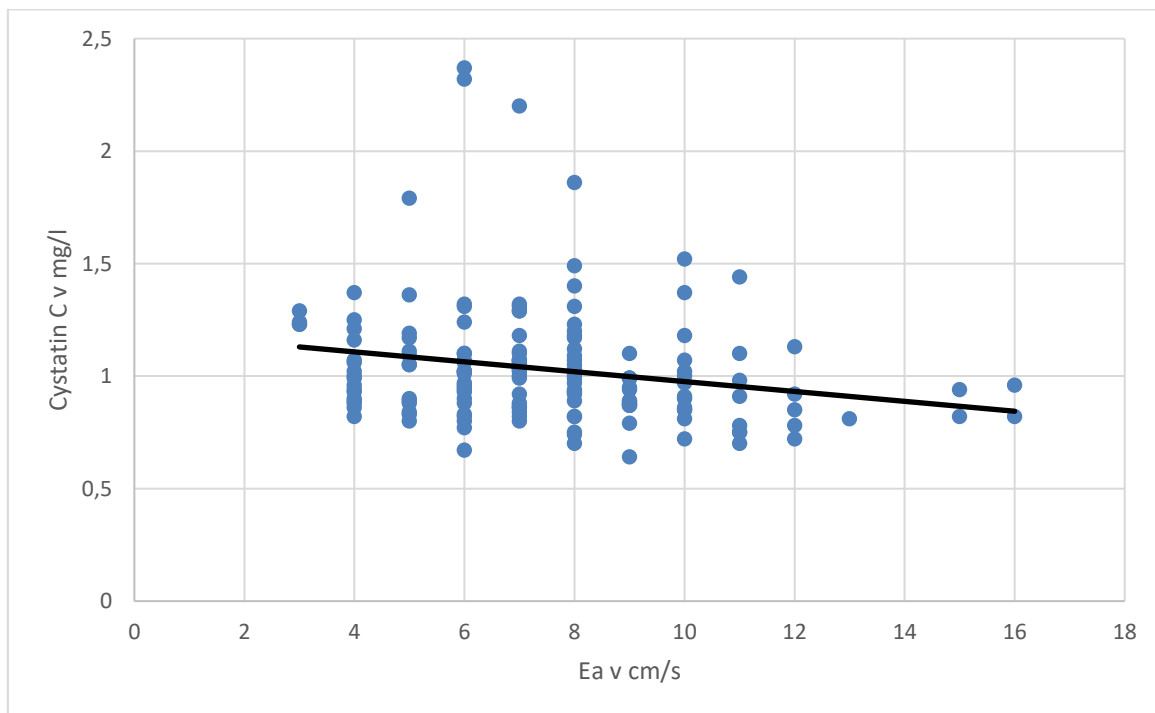
$$y = -0,0015 x + 1,1214, r = -0,1593, p = 0,0422, N = 163$$

Graf 21: Lineární regresní analýza vztahu mezi S-cystatin C a vlnou A



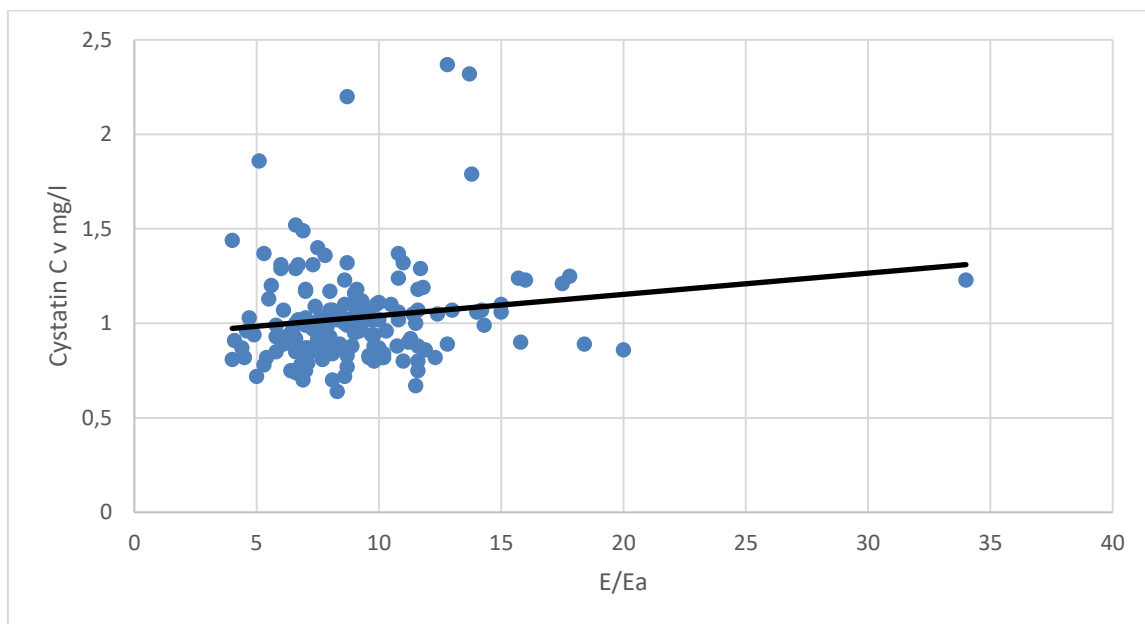
$$y = 0,0021 x + 0,865, r = 0,1822, p = 0,0233, N = 155$$

Graf 22: Lineární regresní analýza vztahu mezi S-cystatin C a vlnou Ea



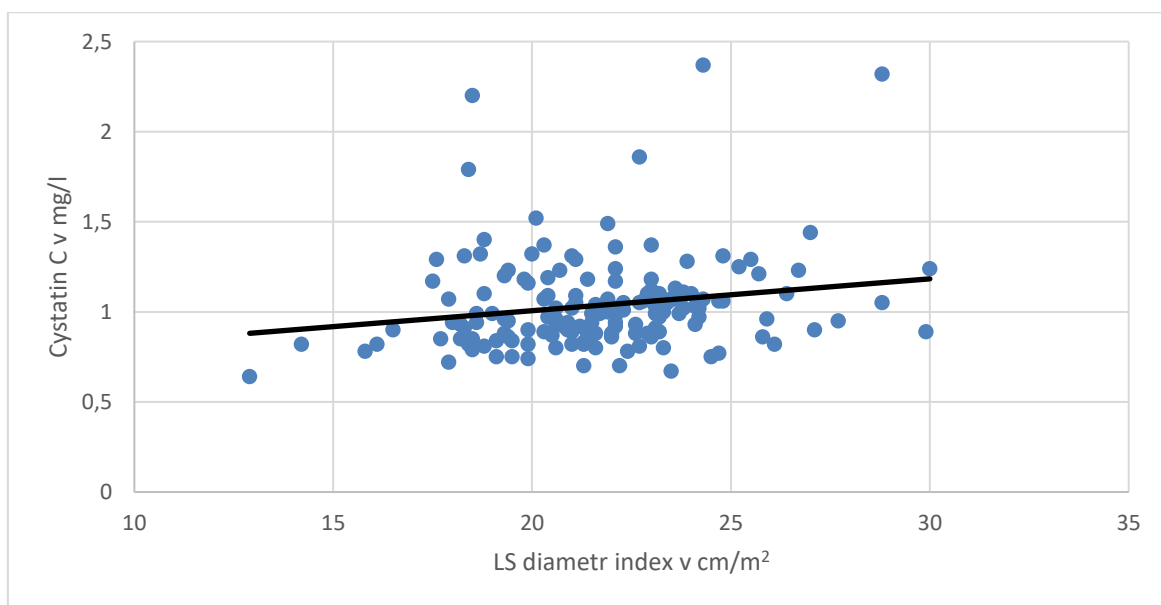
$$y = - 0,0022 x + 1,1957, r = -0,2725, p = 0,0005, N = 161$$

Graf 23: Lineární regresní analýza vztahu mezi S-cystatin C a poměrem E/Ea



$$y = -0,0113 x + 0,928, r = -0,2197, p = 0,0058, N = 162$$

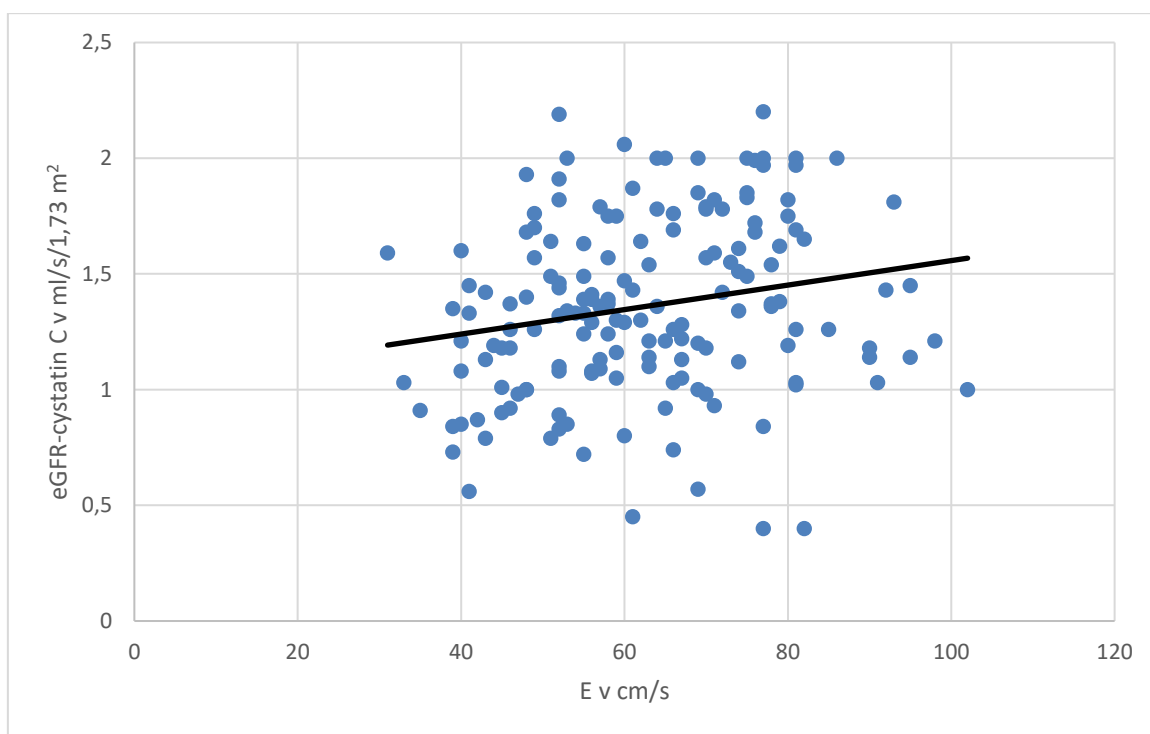
Graf 24: Lineární regresní analýza vztahu mezi S-cystatin C a indexem diametru levé síně.



$$y = 0,0177 x + 0,6528, r = 0,1976, p = 0,0126, N = 159$$

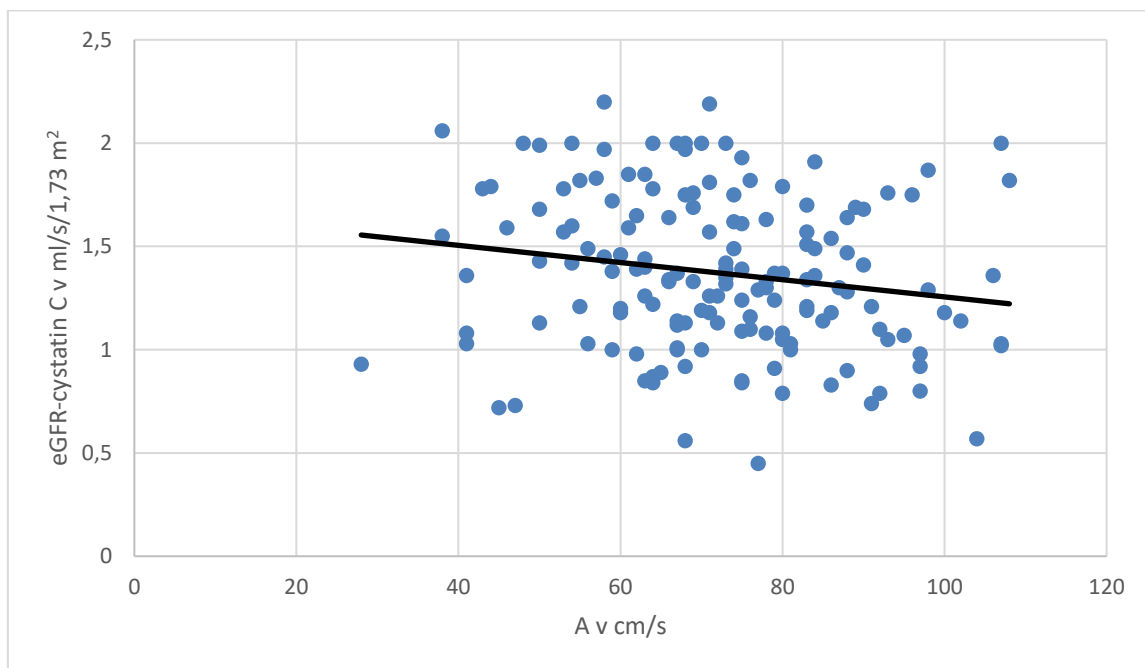
eGFR-cystatin C a eGFR-MDRD korelovaly s podobnými parametry diastolické dysfunkce jako S-cystatin C a S-kreatinin, ale s opačným znaménkem. Statisticky významné byly vztahy mezi eGFR-cystatin C a vlnou E transmitrálního průtoku (graf 25), mezi eGFR-cystatin C a vlnou A transmitrálního průtoku (graf 26), mezi eGFR-cystatin C a vlnou Ea pohybu mitrálního prstence (graf 27), mezi eGFR-cystatin C a poměrem E/A transmitrálního průtoku (graf 28), mezi eGFR-cystatin a deceleračním časem vlny E transmitrálního průtoku (graf 29) a mezi eGFR-cystatin a indexem diametru levé síně (graf 30). Souhrně lze konstatovat, že odchylky v echokardiografických ukazatelích dysfunkce levé komory měly negativní vliv na glomerulární ledvinovou funkci.

Graf 25: Lineární regresní analýza vztahu mezi eGFR-cystatin C a vlnou E transmitrálního průtoku



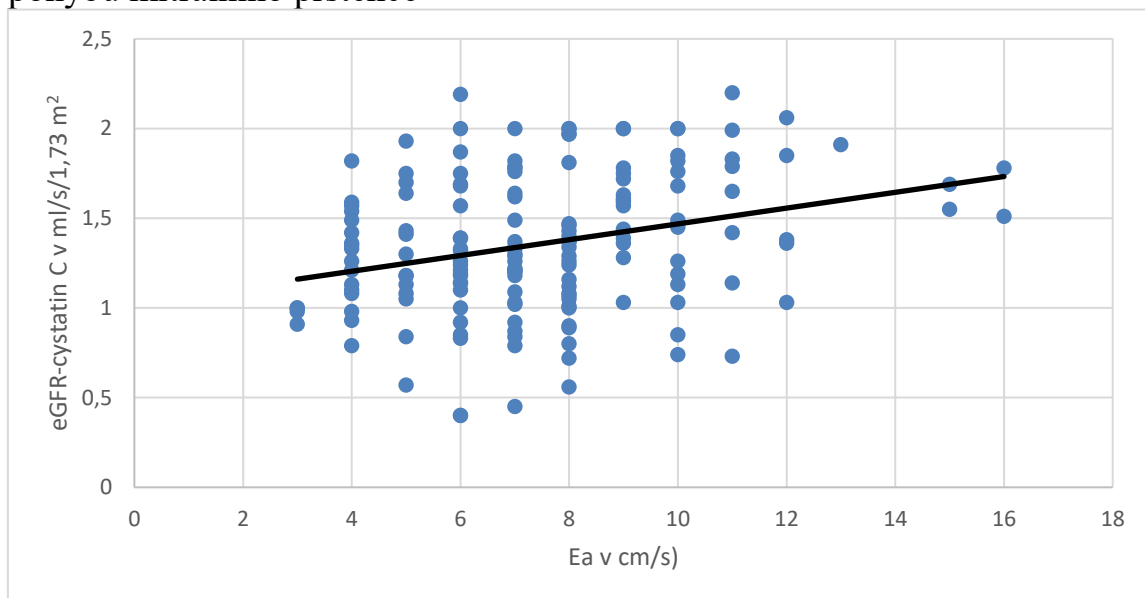
$$y = 0,0053 x + 1,0283, r = 0,2377, p = 0,0022, N = 163$$

Graf 26: Lineární regresní analýza vztahu mezi eGFR-cystatin C vlnou A transmitrálního průtoku



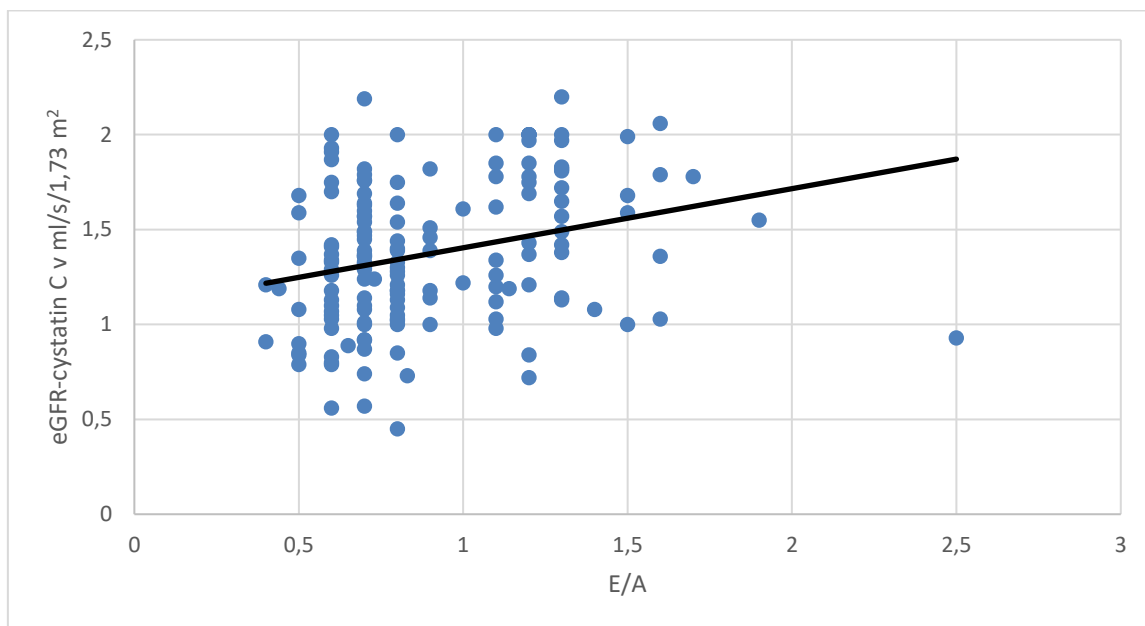
$$y = 0,0042 x + 1,6714, r = -0,1989, p = 0,0131, N = 161$$

Graf 27: Lineární regresní analýza vztahu mezi eGFR-cystatin C a vlnou Ea pohybu mitrálního prstence



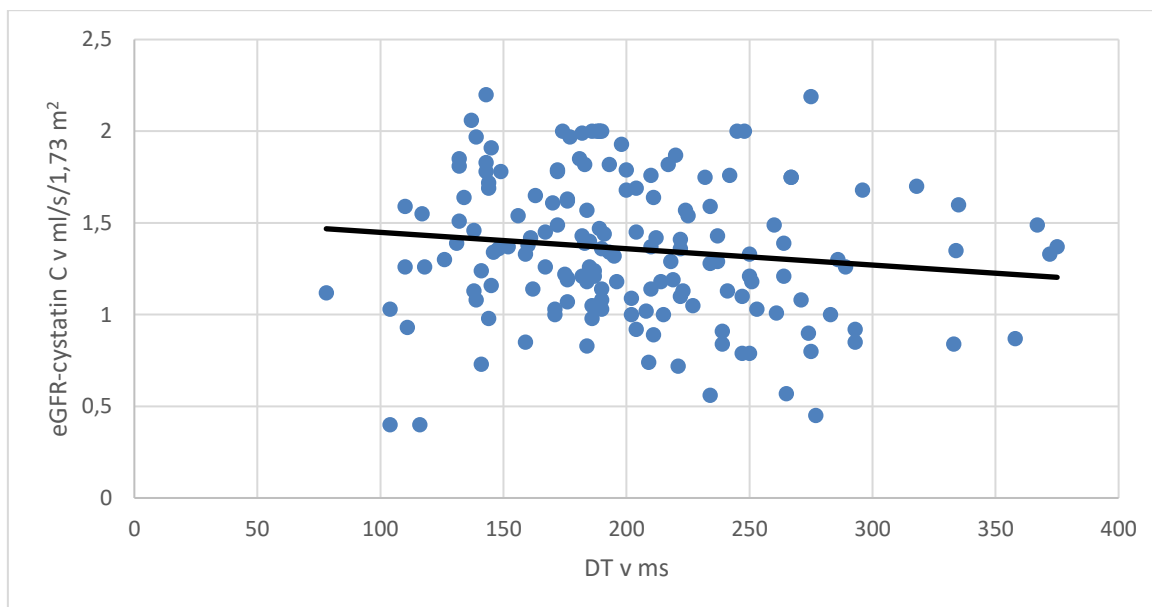
$$y = 0,044 x + 1,0282, r = 0,2943, p = 0,0001, N = 161$$

Graf 28: Lineární regresní analýza vztahu mezi eGFR-cystatin C a poměrem E/A transmitrálního průtoku



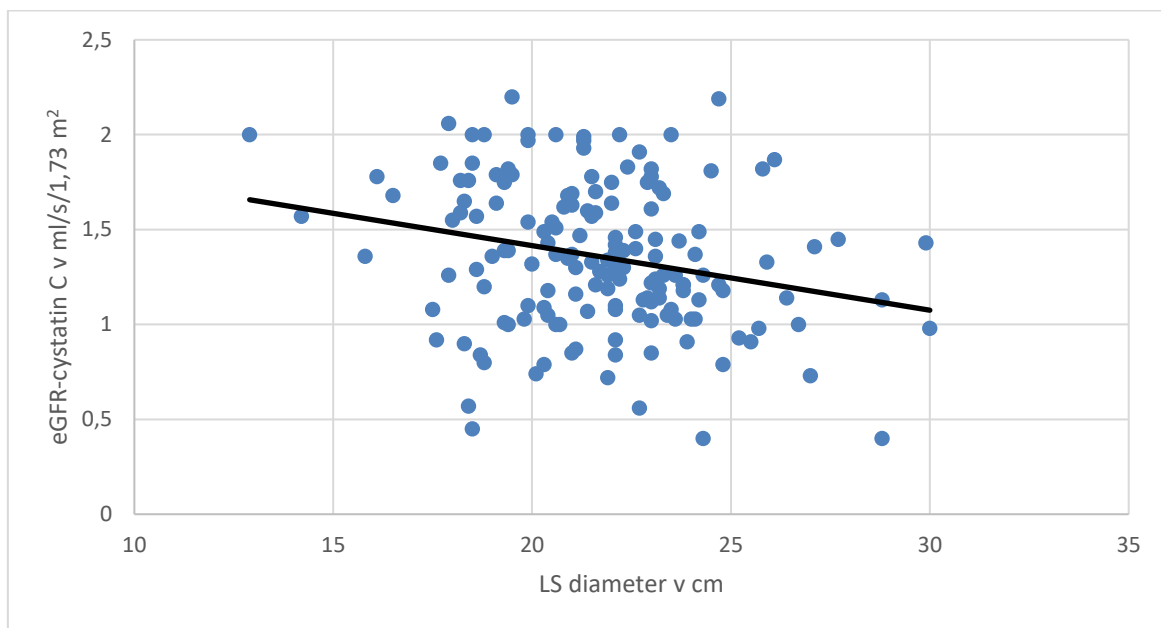
$$y = 0,3155 x + 1,0926, r = 0,2918, p = 0,0002, N = 156$$

Graf 29: Lineární regresní analýza vztahu mezi eGFR-cystatin C a deceleračním časem vlny E transmitrálního průtoku



$$y = -0,0009 x + 1,5375, r = -0,1705, p = 0,0300, N = 162$$

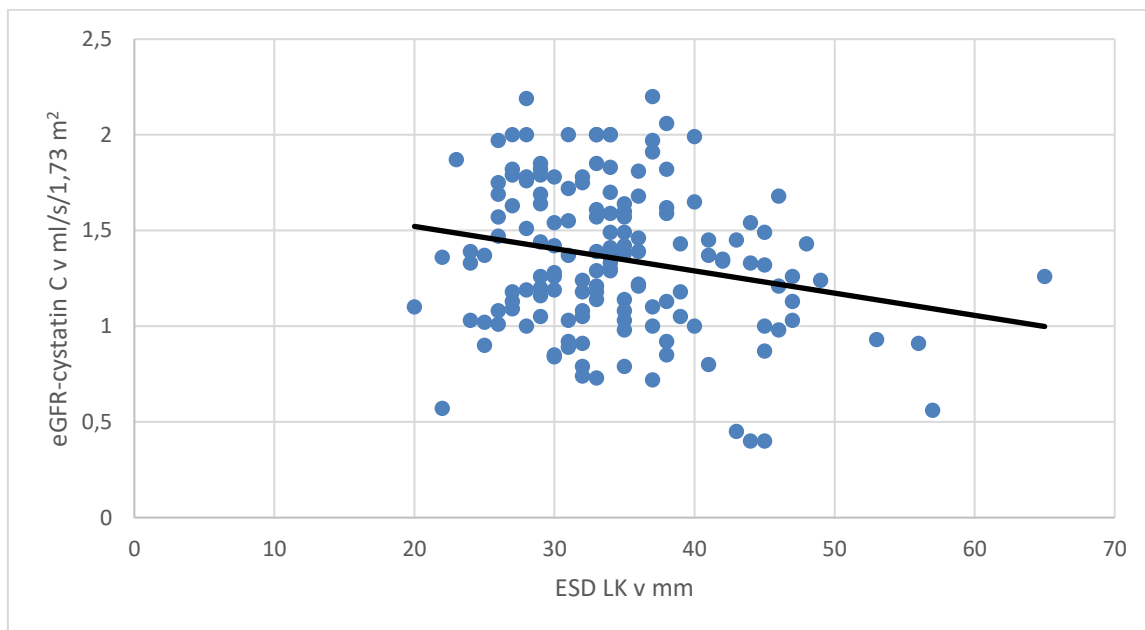
Graf 30: Lineární regresní analýza vztahu mezi eGFR-cystatin C a indexem diametru levé síně



$$y = -0,034 x + 2,0962, r = -0,2281, p = 0,0038, N = 159$$

Prokázali jsme též signifikantní negativní korelaci mezi eGFR-cystatin C a диаметром levé komory na konci systoly (ESD LK) (graf 31).

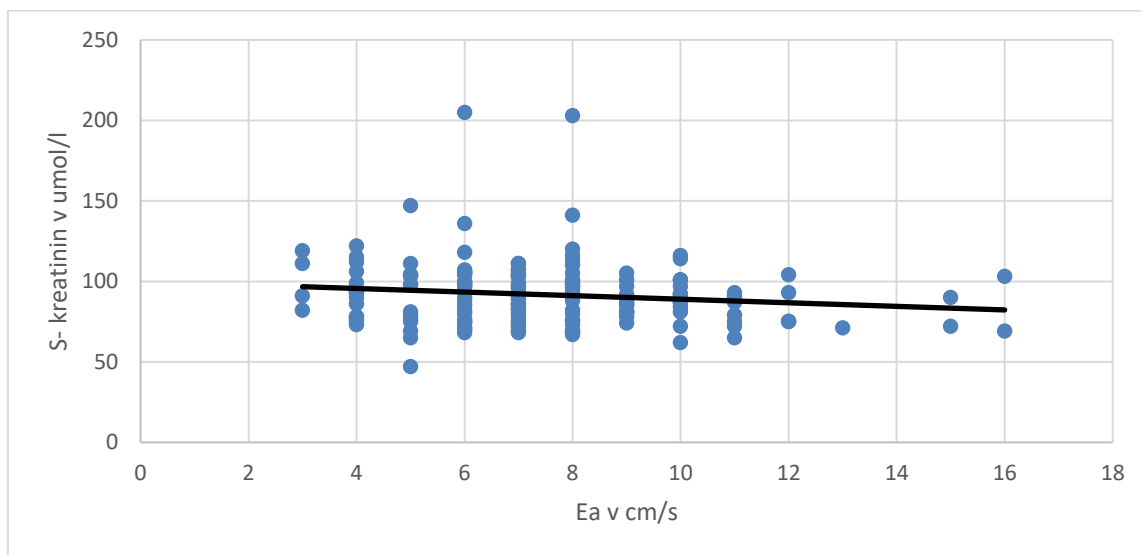
Graf 31: Lineární regresní analýza vztahu mezi eGFR-cystatin C a ESD LK



$$y = -0,0116 x + 1,7541, r = -0,1606, p = 0,0488, N = 151$$

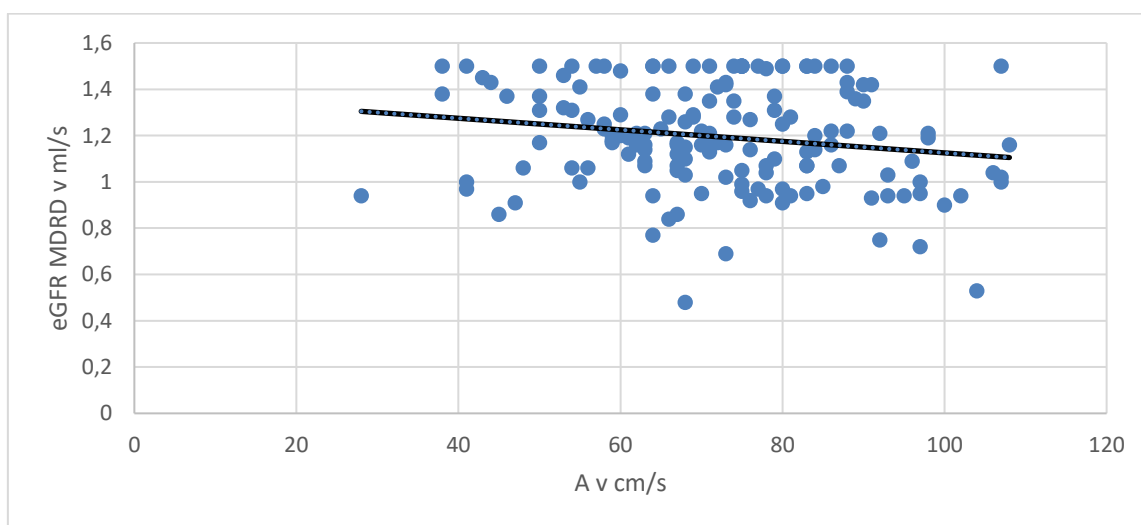
Zjistili jsem signifikantní korelaci mezi hladinou kreatininu v séru a vlnou Ea pohybu mitrálního prstence (graf 32) a mezi odhadnutou glomerulární filtrací na podkladě kreatininu a vlnou A transmitrálního průtoku (graf 33).

Graf 32: Lineární regresní analýza vztahu mezi hladinou kreatininu v séru a vlnou Ea pohybu mitrálního prstence



$$y = -1,1109 x + 100,04, r = 0,1554, p = 0,0476, N = 162$$

Graf 33: Lineární regresní analýza vztahu mezi eGFR-MDRD a vlnou A transmitrálního průtoku



$$y = -0,0025 x + 1,3743, r = -0,1611, p = 0,0445, N = 156$$

5.5 Vztahy mezi vyhraněným ECHO typem srdeční dysfunkce a ledvinami

Skupinu echokardiograficky vyšetřených jsme v této části studie rozdělili podle následujících kritérií na 4 skupiny:

- a) s normální systolickou a diastolickou funkcí (EF>50 %, Ea≥7, E/Ea<8)
- b) pouze se systolickou dysfunkcí (EF<40 %, Ea≥7, E/Ea<8)
- c) pouze s diastolickou dysfunkcí (EF>50 %, Ea<7, E/Ea>14)
- d) se systolickou i diastolickou dysfunkcí (EF<40 %, Ea<7, E/Ea>14)

Tab. 14: Korelace mezi různými skupinami funkce resp. dysfunkce LK s ukazateli funkce ledvin.

Typ dysfunkce dle ECHO	n	S-kreat Prům. ±SD	S-Cyst Prům. ±SD	MDRD Prům. ±SD	eGFR cyst Prům. ±SD	MA/U-kr Prům. ±SD
Normální	54	87 ±14	0,97 ±0,19	1,25 ±0,20	1,48 ±0,37	1,17 ±1,46
Systolická	7	118 ±43	1,21 ±0,34	0,98 ±0,33	1,06 ±0,38	4,92 ±3,60
Diastolická	5	87 ±18	0,98 ±0,10	1,16 ±0,22	1,41 ±0,28	3,57 ±2,18
Syst+diastol	6	101 ±18	1,15 ±0,14	1,08 ±0,23	1,10 ±0,20	1,04 ±0,73
Chí kvadrát		8,3387	10,0223	7,3809	11,1626	7,8336
p=		0,0395	0,0184	0,0607	0,0109	0,0496

MA...mikroalbuminurie

Počty vyšetřených ve skupinách s takto striktně definovanou dysfunkcí myokardu jsou sice malé, přesto se některé vztahy ukázaly jako statisticky významné (tab14). Ve srovnání s normálním ECHO nálezem jsme prokázali tendenci k vyššímu S-kreatininu a S-cystatinu C a nižší eGFR-cystatinu C při všech typech kardiální dysfunkce. Hodnoty renálních funkcí se pohybovaly ve velké většině mimo fyziologické rozmezí. eGFR-MDRD byla také nižší, ale těsně pod hranicí statistické významnosti. I při malém počtu vyšetřených se ukazuje, že cystatin C a eGFR zjištěná na jeho podkladě odráží zřetelněji srdeční dysfunkci než sérový kreatinin a eGFR-MDRD. To je v souladu s nálezy uvedenými v jiných částech této studie. Z pozorování, uvedených v tab. 14. nelze uzavřít, že by typ dysfunkce specificky souvisel se stupněm poruchy

funkční zdatnosti ledvin. Soudíme, že tyto kardiorenální vztahy jsou spíše než typem echokardiografické dysfunkce dány tíží srdeční poruchy jako takové. Mikroalbuminurie přepočtená na močovou koncentraci kreatininu, která byla při normálním ECHO nálezů v normě, jevila při srdeční dysfunkci tendenci ke zvýšení ($p < 0,05$) už ve fyziologickém rozmezí (do 30 mg/24 h), často však fyziologické rozmezí překročila (data neuvádíme). To je v souladu se známými fakty o vyšší albuminurii jako rizikovém kardiovaskulárním faktoru a platí to i v hranicích jejích ještě normálních hodnot. Nenalezli jsme rozdílnost vztahů mezi specifickým ECHO typem srdeční dysfunkce a koncentrační schopností ledvin, NAG, NGAL.

5.6 Vztahy mezi glomerulární funkcí a koncentrační schopností ledvin

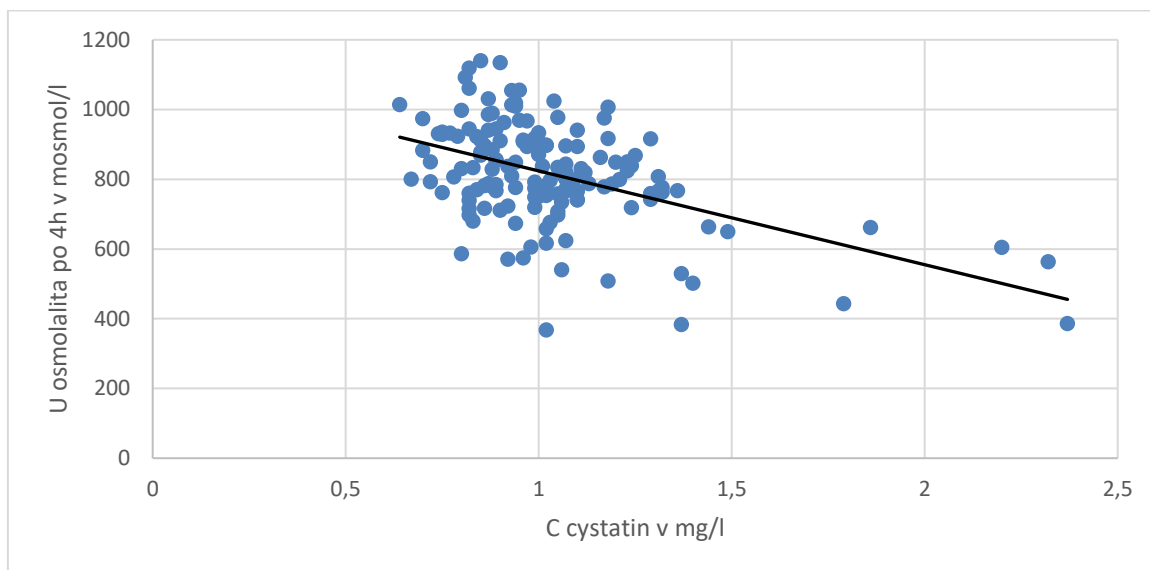
Tab. 15: Korelace maximální osmolality moče (U-osm 4 h) s parametry glomerulární funkce (horní řádek je r, dolní je p).

	<u>S-kreatinin</u>	<u>MDRD</u>	<u>S-cystatin C</u>	<u>eGFR-cystatin C</u>
	r	r	r	r
	p	p	p	p
U-osm (4 h)	-0,1456 0,0734	0,2956 0,0002	-0,3844 <0,0001	0,4184 <0,0001

Snížená koncentrační schopnost byla provázena sníženou eGFR a naopak. Vazba mezi změnami glomerulární a tubulární funkce byla velmi těsná a také zde vyšší S-cystatinu C korelovala velmi významně se sníženou koncentrační schopností ($P < 0,0001$), zatímco S-kreatinin s maximální koncentrační schopností nekoreloval ($p = 0,0734$). Vztahy mezi maximální koncentrační schopností a eGFR-cystatin C i eGFR-MDRD byly srovnatelné ($p < 0,0001$ resp. $p < 0,0002$).

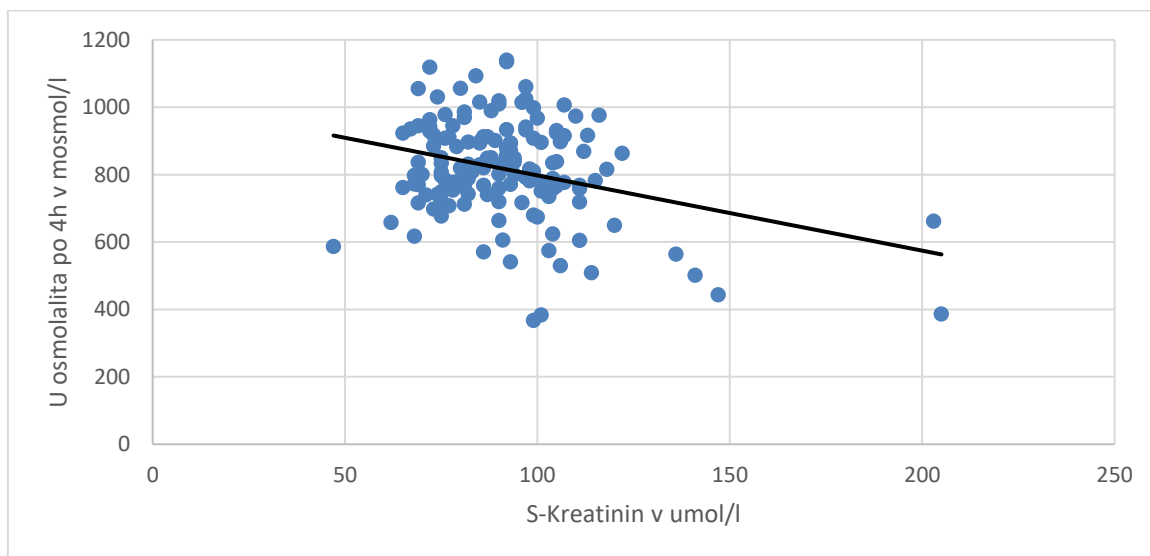
Následující grafy (č. 34 – 37) jednoznačně prokazují, že u kardiorenálního syndromu se pokles maximální U-osmolality vyvíjí souběžně s poklesem glomerulární funkce.

Graf 34: Vztah mezi hladinou cystatinu C v séru a U-osmolalitou ve 4. hodině koncentračního pokusu



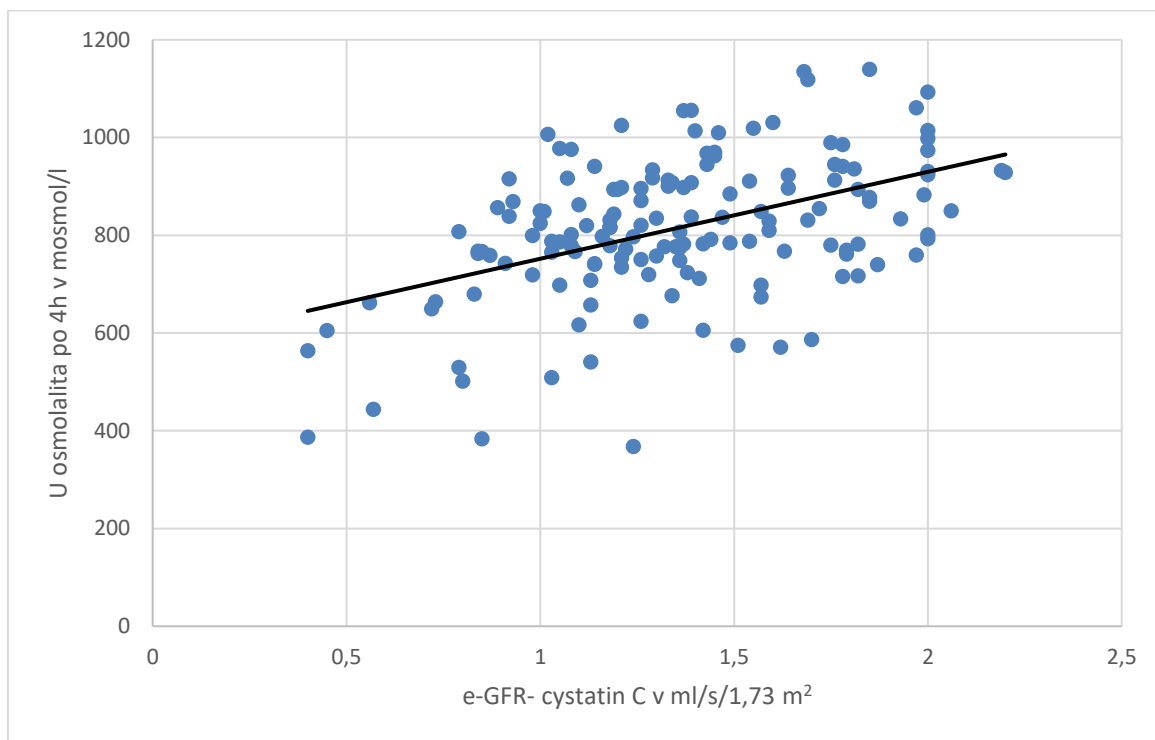
$$y = -269x + 1093, r = -0,490816, p = 0,001, N = 152$$

Graf 35: Vztah mezi hladinou kreatininu v séru a U-osmolalitou ve 4. hodině koncentračního pokusu.



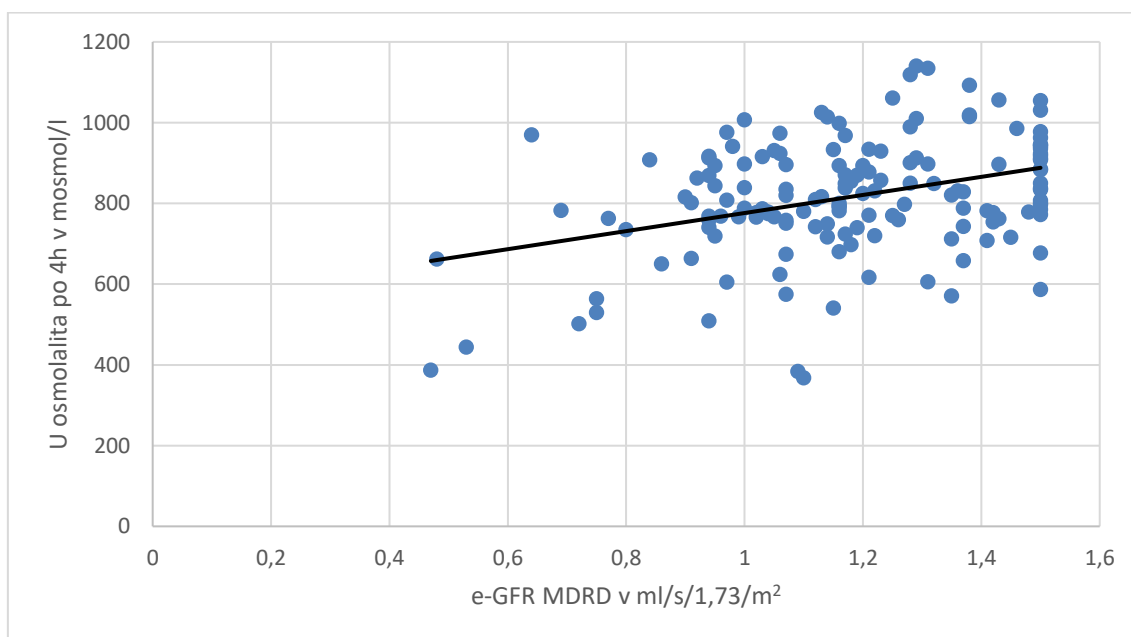
$$y = -2,2323x + 1020,9, r = -0,1456, p = 0,0734, N = 152$$

Graf 36: Vztah mezi e-GFR na podkladě cystatinu a U-osmolalitou ve 4. hodině koncentračního pokusu



$$y = 177,8x + 574,16, r = 0,470744, p = 0,001, N = 152$$

Graf 37: Vztah mezi e-GFR MDRD a U-osmolalitou ve 4. hodině koncentračního pokusu.



$$y = 224x + 552,14, r = 0,362077, p = 0,0002, N = 152$$

5.7 Výsledky druhé části naší práce

Výsledky druhé části naší práce jsou podrobně uvedeny v příložené práci (Mayer O jr., 2020)

Dovolujeme si shrnout, že lehká renální insuficience u pacientů hospitalizovaných po infarktu myokardu vedla ke zvýšení pětileté mortality. Stejné riziko však bylo nalezeno i u pacientů s pouze přechodným snížením renálních funkcí. Obě podskupiny lehce snížené renální insuficience (přechodné nebo trvalé) se statisticky ohledně mortalitního rizika nelišily.

Kolísání eGFR směrem k lehké renální insuficienci je významným negativním prognostickým faktorem u pacientů s akutním infarktem myokardu.

6 Diskuse

6.1 Vztahy mezi systolickou funkcí srdce (EF LK) a odchylkami glomerulární funkce (S-kreatinin, S-cystatin C, eGFR- MDRD, eGFR-cystatin C)

EF LK jsme klasifikovali podle Souhrnu doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016 (Špinar, J. et al. 2016). Přestože ve skupině s mírně sníženou EF LK bylo jen 8 pacientů, statistické zhodnocení přesvědčivě prokázalo vzájemnou závislost mezi stupněm snížení EF LK a porušenou glomerulární funkcí ledvin. Se snižující se EF LK stoupal S-kreatinin i S-cystatin C a paralelně klesala eGFR-MDRD a eGFR-cystatin C. Obdobně, se snižující se systolickou funkcí srdce klesala koncentrační schopnost ledvin. Tato závislost není překvapivá, neboť za normálních okolností přitéká do ledvin 25 % minutového srdečního výdeje, tedy asi 1,2 l/min. Při sníženém minutovém srdečním výdeji klesá krevní zásobení ledvin a současně s ním i glomerulární filtrace. Nálezy také přesvědčivě dokládají, že S-cystatin C a e-GFR-cystatin C odrážely poruchu systolické funkce LK na vyšším stupni pravděpodobnosti než S-kreatinin a eGFR-MDRD. Předložené nálezy nelze vztáhnout výhradně k poruchám EF LK, neboť většina vyšetřených měla současně statisticky významně pozměněné ECHO parametry diastolické funkce. Na poruchách ledvinové funkce se tedy mohla podílet i diastolická dysfunkce srdce jako celku, ale vztahy odchylné funkce ledvin k EF LK jsou z našich nálezů nepopiratelné. Podle některých autorů je systolická dysfunkce téměř u každého pacienta provázena diastolickou dysfunkcí (Staněk, V., 2014).

6.2 Vztahy mezi systolickou funkcí srdce (EF LK) a odchylkami tubulární funkce (koncentrační schopnost ledvin)

Ve všech 3 skupinách pacientů, rozdělených podle úrovně EF LK stoupala osmolalita moči plynule od první do čtvrté hodiny koncentračního pokusu. Na jeho začátku byla nejnižší a nejpomaleji stoupala ve skupině s nejnižší EF LK a naopak byla nejvyšší a vykazovala nejrychlejší vzestup ve skupině s EF LK nad 50 %. Nejvyšší osmolality bylo dosaženo ve skupině I (EF LK>50 %) a to 836 mosm/l, což je poněkud méně než uvádí Nádvorníková pro různé věkové skupiny zdravých dobrovolníků (Nádvorníková, H. 1983). Soudíme, že i pacienti zařazení do skupiny I (s EF 50 a více) měli průměrnou EF LK nižší než je průměr ve zdravé kontrolní populaci, což považujeme za důvod nižší

schopnosti ledvin koncentrovat moč v naší sestavě pacientů. Dalším důvodem rozdílných výsledků mohou být i modifikace v provedení koncentračního pokusu. Zda se snížená EF LK projeví dříve na glomerulární či tubulární funkci nemůžeme z našich pozorování odvodit, ale ze stupně odchylek soudíme, že také koncentrační schopnost ledvin je citlivou známkou snížené EF LK a že se obě poruchy dostavují současně. Námi vyšetření pacienti byli chronicky kardiálně nemocní.

6.3 Vztahy mezi diastolickou funkcí srdce a odchylkami glomerulární funkce (S-kreatinin, S-cystatin, eGFR-MDRD, eGFR-cystatin C)

Studie přinesla přesvědčivé doklady o asociacích mezi ECHO známkami diastolické dysfunkce a ukazateli glomerulární funkce ledvin. Je překvapivé, že S-cystatin C koreloval se 4 průtokovými ECHO parametry diastolické dysfunkce (E, A, Ea, E/A), zatímco S-kreatinin pouze s jedním (Ea). Obdobně eGFR-cystatin C jevila průkazný vztah k 5 hemodynamickým a 2 strukturálním parametrům diastolické dysfunkce, zatímco eGFR-MDRD korelovala pouze s jediným hemodynamickým znakem (A) a se žádným ze strukturálních. Z ECHO zjištěných strukturálních změn srdce koreloval s glomerulární funkcí pouze index velikosti levé síně a ESD LK a to jenom s glomerulární filtrací zjištěnou na podkladě cystatinu C, zatímco mezi strukturálními ECHO nálezy a glomerulární filtrací zjištěnou na podkladě sérového kreatininu jsme žádnou asociaci nenašli. Z četnosti vztahů je také zřejmé, že průtokové ECHO parametry diastolické srdeční dysfunkce jsou citlivějším a pravděpodobně časnějším korelátům porušené funkce ledvin při kardiorenálním syndromu, než parametry strukturální. Z těch se jako nejcitlivější známka současné poruchy ledvin jevila velikost levé síně. Je logické, že strukturální změny srdce se dostavují později, než změny hemodynamické a jsou většinou jejich důsledkem. Na podkladě podmínek k zařazení pacientů do naší studie soudíme, že tomu tak bylo v sestavě našich pacientů.

Odchytky ledvinové funkce odvozené od S-kreatinin a S-cystatin C byly ve vzájemném souladu, ale údaje odvozené od S-cystatin C vykazovaly ve vztazích k parametrům diastolické srdeční dysfunkce daleko vyšší stupeň statistické významnosti. Na obecné rovině znalostí zatím není rozhodnuto, zda v odhadu ledvinové funkce je spolehlivějším parametrem cystatin C či kreatinin. Sérová hladina obou je ovlivňována i jinými faktory, než je glomerulární filtrace (Knight, E. et al, 2004) a proto ani jeden z nich není přesnou mírou glomerulární filtrace, za níž je od samého počátku vyšetřování považována clearance inulinu. Proto jsme v naší studii měřili glomerulární funkci jak na podkladě cystatinu C, tak kreatininu. Metabolický předchůdce

kreatininu, kreatin, vzniká ve svalech a v játrech se přeměňuje na kreatinin, zatímco cystatin C vzniká ve všech jaderných buňkách organismu a jeho hladina je tudíž méně závislá na množství svalové hmoty. Podle řady autorů sérové hladiny cystatinu C jsou si velmi podobné mezi individui, která mají stejnou glomerulární filtraci měřenou přesnými metodami (Pottel, H. et al 2017, Husain, SA et al., 2018). To by mohlo být jedno vysvětlení pro naše nálezy.

O S-cystatinu je také známo, že jeho zvýšení koreluje s mortalitou a výskytem kardiovaskulárních chorob lépe než kreatinin (Shlipak, MG et al. 2005), zejména u starších osob (Willey, JZ et al. 2020). Jeho sérová hladina vykazuje vztah ke stupni hypertrofie levé srdeční komory a diastolické dysfunkci u pacientů s koronární chorobou bez srdečního selhání (Ix, JH et al. 2006, 2007). V naší studii jsme podpořili výše uvedené tvrzení nálezem nepřímého vztahu mezi ESD LK a eGFR-cystatin C.

6.4 Vztahy mezi diastolickou dysfunkcí a odchylkami tubulární funkce ledvin (maximální koncentrační schopnost, mikroalbuminurie, NAG, NGAL)

Schopnost ledvin koncentrovat moč korelovala se třemi funkčními (A, Ea, E/A) a jedním strukturálním (plocha levé síně) parametrem diastolické dysfunkce. Prokázané asociace mezi parametry diastolické funkce LK a koncentrační schopností ledvin i glomerulární filtrací byly téměř identické. V obou případech to bylo A jako ukazatel síňového příspěvku k plnění LK a Ea jako ukazatel podajnosti LK. Přímý vztah mezi E/A a koncentrační kapacitou ledvin byl evidentně determinován hodnotou A, neboť asociaci mezi koncentrační kapacitou ledvin a E jsme neprokázali. Ukazatelé transmitrálního toku provázely poruchy koncentrační schopnosti ledvin časněji a citlivěji než strukturální změny srdce. Pouze větší plocha levé síně významně negativně korelovala s osmolalitou moči ve 2., 3. a 4. hodině koncentračního pokusu. Domníváme se, že to bylo dáno skladbou vyšetřených pacientů, u nichž strukturální změny srdce nebyly pokročilého stupně (viz tab. 5). Zhoršené ukazatele diastolické funkce byly spojeny se zhoršenou koncentrační schopností ledvin, což svědčí o těsném patofyziologickém sepětí mezi srdeční diastolickou dysfunkcí a dysfunkcí ledvinových tubulů.

6.5 Které echokardiografické veličiny nejčastěji korelovaly s funkcí ledvin

Vztah mezi sníženou EF LK a sníženou glomerulární filtrací i koncentrační schopností ledvin je nepochybný a souvisí se sníženým přísunem krve a kyslíku k ledvinám a s dalšími patofyziologickými ději, jimiž se zabýváme v úvodních kapitolách práce.

Z průtokových echokardiografických známek diastolické srdeční dysfunkce jsme signifikantní asociace k renálním funkcím obecně (tedy glomerulární i tubulární funkci) prokázali nejčastěji u A, Ea a E/A (u všech 5krát), zatímco u E pouze dvakrát (ku S-cystatin a eGFR-cystatin C) a u DT jen jednou (s e-GFR cystatinu C). Vlna E, která je výrazem časného průtoku krve mitrální chlopní, kdy je v levé komoře nižší tlak než v levé síni, korelovala s úrovní levinové funkce jen vzácně (pouze s S-cystatin C a eGFR-cystatin C), zatímco vlna A, která charakterizuje příspěvek kontrakce levé síně k plnění LK, korelovala jak s eGFR, tak s koncentrační schopností ledvin. Hodnocení významu těchto parametrů diastolické dysfunkce k funkčním parametrům ledvin nelze přeceňovat ani interpretovat odděleně od dalších veličin charakterizujících srdeční funkci, jejich výše mj. velmi závisí na úrovni tlaku v levé síni. Už při mírné diastolické dysfunkci, charakterizované poruchou relaxace levé komory při ještě nezvýšeném tlaku v levé síni se vlna E snižuje a její trvání se prodlužuje (což lépe než její výška vyjadřuje decelerační čas vlny E), aby se v období tzv. pseudonormalizace a v období restriktivního plnění opět zvýšila. Z toho vyplývá, že její změny od normálu směrem k prohlubující se diastolické dysfunkci nejsou lineární a proto její vztah k úrovni funkce ledvin je třeba posoudit v souvislosti s dalšími parametry diastolické srdeční dysfunkce. Vlna A, charakterizující příspěvek síňové kontrakce k plnění levé komory korelovala jak s eGFR tak s koncentrační kapacitou ledvin (a také pozitivně s mikroalbuminurií). Čím byla vyšší, tím více byla porušena glomerulární i tubulární ledvinová funkce. Ani vlna A nevykazuje lineární vztah k tíži diastolické dysfunkce, neboť se proti normálu zvyšuje již při porušené relaxaci levé komory a opět se snižuje při prohlubující se diastolické dysfunkci směrem k restriktivnímu plnění LK. V souladu s dynamikou změn vln A a E při prohlubující se diastolické dysfunkci se ukázalo, že nejcitlivějším korelátem diastolické dysfunkce ve vztahu ke snížené ledvinové funkci byl poměr E/A, který přesvědčivě koreloval jak s koncentrační schopností ledvin tak s eGFR-cystatin C. Velmi těsnou přímou asociaci na vysoké úrovni statistické významnosti jsme našli také mezi rychlostí pohybu mitrálního prstence (Ea) a úrovní ledvinových funkcí včetně mikroalbuminurie. Čím rychlejší byl pohyb mitrálního prstence, tím byla vyšší koncentrační schopnost i glomerulární filtrace. Tuto závislost lze očekávat, protože čím "elastičtější" je levá komora,

tím rychlejší bude pohyb mitrálního prstence (za předpokladu nezvýšeného tlaku v pravé síni a plicních žilách) a pravděpodobně i vyšší průtok krve ledvinami. Decelerační čas (DT) vlny E se ve vztahu k funkci ledvin choval podobně jako vlna E. Koreloval pouze s eGFR-cystatin C. Čím vyšší byla vlna E a čím kratší byl DT, tím vyšší byla eGFR-cystatin C. I tento nálezný v souladu s očekáváním.

Vztahy mezi změřenými strukturálními echokardiografickými parametry a funkcí ledvin byly jen ojedinělé a to mezi velikostí levé síně, ESD LK a S-cystatin C a z něho odvozené eGFR. Další významnou korelaci jsme našli mezi areou levé síně a maximální dosaženou osmolalitou moči. Nepřímý vztah mezi endsystolickým rozměrem levé komory a glomerulární filtrací není překvapivý, protože může napovídat o srdeční kontraktilitě, ale v rámci naší studie mu nepřikládáme velký význam. Tuto asociaci by bylo možno interpretovat jen v širších souvislostech při současném vyšetření dalších parametrů srdeční činnosti.

Odchytky jak glomerulární tak tubulární funkce ledvin byly spojeny s obdobnými odchylkami echokardiografických známek srdeční dysfunkce, echokardiografický znak, který by byl specifický pro poruchu tubulární či glomerulární ledvinové funkce jsme neodhalili. Soudíme, že změny ledvinových funkcí v rámci kardiorenálního syndromu u kardiologických pacientů bez primárního poškození ledvin jsou důsledkem změněného hemodynamického stavu a z něho vyplývajících odchylek bez ohledu na jeho patogenezi. Naopak, stav ledvinových funkcí zpětně ovlivňuje srdeční činnost. Tato součinnost mezi srdcem a ledvinami je navíc provázána řadou odchylek v biologických procesech probíhajících v organismu a vytváří se složitý bludný kruh, ovlivňující jak srdeční, tak ledvinovou činnost.

6.6 Vztahy mezi echokardiografickými nálezy a mikroalbuminurií, NAG a NGAL

Mikroalbuminurie, vztažená na močovou koncentraci kreatininu, ač byla u většiny pacientů v normálním rozmezí (průměrná albuminurie v celé sestavě 167 vyšetřených byla 8,4 mg/l), přesto pozitivně korelovala s A a E/Ea a negativně s Ea a velmi přesvědčivě s močovou koncentrací NGAL ($P < 0,0001$). Tento nálezný potvrzuje význam mikroalbuminurie jako biomarkeru srdeční dysfunkce a podporuje názory o tom, že vyšší zastoupení albuminu v moči a to i v rámci normálního rozmezí (do 30 mg/24 h), signalizuje náklonnost k rozvoji srdečních chorob či již přítomné srdeční postižení (Xiy F et al 2015, Yuyun, M.F 2005). Průměrná hodnota mikroalbuminurie stoupala u našich pacientů s

klesající EF LK, vztah však nedosáhl statistické významnosti, asi v důsledku velkého rozptylu její hodnoty, neboť směrodatné odchylky její výše značně přesahovaly hodnotu průměrnou. U velké většiny pacientů však byla velmi nízká, většinou hluboko pod normou 30 mg/24 hodin, což je doloženo mediány její výše ve 3 skupinách podle EF LK. Je to v souladu s tím, že vyšetření pacienti byli kardiaci bez primárního poškození ledvin.

Ani vztahy mezi NAG a NGAL a echokardiografickými nálezy nebyly v naší studii přesvědčivé. Výjimkou byla jen přímá úměra mezi EDD levé komory a hladinou NGAL ($p=0,0067$), ale obecnou platnost tohoto nálezu by bylo třeba potvrdit v detailnější studii. Hladiny těchto enzymů však byly v přesvědčivém vzájemném vztahu, což potvrzuje jejich význam v hodnocení léze ledvinových tubulů.

Vztahy mezi stavem pravého srdce a funkcí ledvin jsme v této studii nehodnotili. Je však známo, že echokardiografické odchylky týkající se pravé komory jsou časté u pacientů již v časně fázi chronické renální insuficience (Mavrakanas, TA, 2018). Úmrtnost stoupala s dilatací, s hypertrofií a sníženou ejekční frakcí pravé komory, velikostí pravé komory a plicní hypertenzí. Z pohledu plicního oběhu má echokardiografické vyšetření význam zejména u hemodialyzovaných pacientů, u nichž se změny v nálezu odehrávají především v oblasti pravého srdce a jsou tím hlubší, čím delší je interdialyzační pauza. V jejím trvání se retinuje voda v organizmu (a dochází k dalším odchylkám, jako je acidóza, elektrolytové změny apod.) a zvětšují se pravostranné srdeční oddíly s přetížením plicní cirkulace. Systolická funkce se příliš nemění. Tyto změny odstraní následná dialýza. Je známo, že kardiovaskulární poruchy jsou nejčastější příčinou smrti u hemodialyzovaných pacientů, kteří také nejčastěji umírají na začátku týdne po dvoudenní dialyzační pauze (Loutradis, Ch. et al., 2018). I z těchto poznatků jasně vysvítá oprávněnost entity kardiorenálního a renokardiálního syndromu v klinické praxi.

6.7 Vztahy mezi glomerulární a tubulární funkcí ledvin u kardiorenálního syndromu

Z našich pozorování vyplývá, že i u kardiorenálního syndromu se odchylky glomerulární funkce, zjištěné na podkladě S-cystatin a S-kreatinin vyvíjejí paralelně s poruchami koncentrační schopnosti ledvin. Pozoruhodné je zjištění, že S-kreatinin s koncentrační schopností ledvin nekoreloval, zatímco vztahy mezi ostatními třemi parametry glomerulární funkce (S-cystatin, eGFR-cystatin, eGFR-MDRD) byly velice přesvědčivé. I v tomto ohledu se u

kardiorenálního syndromu jeví zvýšení S-cystatin C jako průkaznější ukazatel glomerulární poruchy ledvin než kreatinin.

6.8 Riziko mortality pacientů po infarktu myokardu v souvislosti s renální funkcí

Klíčovým nálezem druhé části naší práce, čili analýzy rizika mortality u pacientů hospitalizovaných pro infarkt myokardu s ohledem na renální funkci, bylo to, že pouze kolísání renální funkce směrem k lehké renální insuficienci ukazuje na špatnou prognózu těchto pacientů. Nejen trvalý, ale i pouze přechodný pokles eGFR byl v našem souboru přítomen u přibližně 1/3 pacientů a byl spojen s přibližně dvounásobně vyšším rizikem fatální koronární příhody v budoucnosti.

Důležitou otázkou zůstává, jaký je mechanismus pouze přechodného poklesu renální funkce. Jedním z vysvětlení je možné to, že se jedná o časnou klinickou manifestaci ledvinného onemocnění, která se projevila stresovou situací způsobenou nedávnou nebo právě probíhající myokardiální ischemií. Jako další možný mechanismus lze zvažovat i vliv podané kontrastní látky podané při koronarografii. Reálný výskyt kontrastní nefropatie je však pravděpodobně nízký, jak bylo např. ukázáno v nedávné studii, která sledovala její výskyt u pacientů s akutním infarktem myokardu. Její výskyt byl pouze u 1-2% pacientů a nezávisel na množství podané kontrastní látky (Chatterjee S, 2017).

7 Závěry

Ze získaných nálezů lze uzavřít, že existuje přesvědčivá vazba mezi echokardiografickými nálezy a funkční schopností dvou základních segmentů nefronu, tj. glomerulů a tubulů. Prokázali jsme, že porušené ECHO parametry charakterizující systolickou i diastolickou funkci srdce jsou ve významném vztahu jak se zhoršenou glomerulární filtrací, tak se sníženou koncentrační schopností ledvin. Pokles ledvinových funkcí se vyvíjí ruku v ruce s poklesem EF LK. Z parametrů diastolické dysfunkce nejčastěji signalizovaly poruchu ledvinové funkce A, Ea a E/A, méně často E a DT, zatímco strukturální ECHO parametry byly spojeny s odchylkami funkcí ledvin jen ojediněle. Z našich nálezů dále jednoznačně vyplynulo, že v rámci kardiorenálního syndromu je cystatin C a e-GFR z něho odvozená výrazně citlivějším znakem současné poruchy ledvin než S-kreatinin a eGFR-MDRD. Naše nálezy nás vedou k domněnce, že u kardiologických pacientů by měly být cystatin C a zejména eGFR z něho odvozená vyšetřovány rutinně.

Snížená eGFR představuje významný prognostický faktor u pacientů po infarktu myokardu. Pouze i přechodné snížení eGFR u pacientů během několika dnů po infarktu znamená výrazně zvýšené riziko dlouhodobé mortality.

8 Seznam použité literatury

1. BACHORZEWSKA-GAJEWSKA, H., J. MALYSZKO a E. SITNIEWSKA. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol* [online]. 2006, 26, 287-292 [cit. 2020-04-09].
2. BAKRIS, G.L. a M.R. WEIR. Angiotensin-converting inhibitor-associated elevations in serum creatinin; is this a cause of concern? *Arch Intern Med* [online]. 2000, 160, 685-93 [cit. 2020-04-09].
3. BART, B.A., S.R. GOLDSMITH a K.L. LEE. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* [online]. 2012, 367, 2296-304 [cit. 2020-04-09].
4. BERL, T., J.A. HARBOTTLE a R.W. SCHRIER. Effect of Alpha-And |Beta -Adrenergic Stimulation on Renal Water Excretion in Man. *Kidney Int.* [online]. 1974, 6, 247-253 [cit. 2020-05-08].
5. BOCK, J.S. a S.S. GOTTLIEB. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation* [online]. 2010, 121, 2592-2600 [cit. 2020-04-08].
6. BOHLE, A., S. MACKENSEN-HAEN a H. VON GISE. Importance of tubulo - interstitial changes in glomerular ecretory and urine concentrating function of the kidney. *Zentralbl Allg Pathol* [online]. 1986, 132, 351-363 [cit. 2020-05-07].
7. BOLIGNANO, D., G. COPPOLINO a C. ALOISI. Effect of single intravenous immunoglobulin infusion on neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in proteinuric patients with normal renal function. *J Investig Med* [online]. 2008, 56, 997-1003 [cit. 2020-04-09].
8. BOLIGNANO, D., G. COPPOLINO a S. CAMPO. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant* [online]. 2008, 23, 414-6 [cit. 2020-04-09].
9. BONGARTZ, L.G., M.J. CRAMER a P.A. DOEVENDANS. The severe cardiorenal syndrom: "Guyton revisited." *Eur heart* [online]. , 11-7 [cit. 2020-04-08].
10. BOUDOULAS, Konstantinos Dean, Filippos TRIPOSKIADIS, John PARISSIS, Javed BUTLER a Harisios BOUDOULAS. The Cardio-Renal interrelationship. *Prog Cardiovasc Dis* [online]. 2017, 59, 636-648 [cit. 2020-05-07].
11. BRANDT, M.C., F. MAHFOUD a S. REDA. Renal Sympathetic Ddenervation Reduces Left Ventricular Hypertrophy and Improves Cardiac Function in Patients with Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol* [online]. 2012, 59, 901-909 [cit. 2020-04-08].
12. BREIDTHARDT, T., T. SOCRATES a B. DREXLER. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the prediction of acute kidney injury in acute heart failure. *Crit care* [online]. 2012, 16(R2) [cit. 2020-04-08].
13. BRIGHT, Richard. *Report of medical cases, selected with a view of illustrating the symptoms and cure of diseases by a reference to morbid anatomy.* London, 1827.
14. BROD, J. *Ledviny. Fysiologie, patofysiologie, klinika.* Avicenum, 1962.
15. BROD, Jan. *Hypertenzní choroba.* Praha: SZN, 1954.
16. BROD, Jan, V. FENCL a M. GEROVÁ. Změny ledvinné hemodynamiky a činnosti po chladovém podnětu u normálních lidí a u hypertenzní choroby. *Hypertenzní choroba.* Praha: SZN, 1954, s. 73-91.
17. BROD, Jan, V. FENCL a Z. HEJL. General and Regional haemodynamic pattern underlying essential hypertension. *Clin Sci.* 1962, , 339-349.

18. BROD, Jan, V. FENCL a Z. HEJL. Haemodynamics in essential hypertension. *Nature*. 1959, , 1643-1644.
19. BROD, Jan, V. FENCL, Z. HEJL a . The patogenesis of essential hypertension. *Rev Czech Med*. 1962, , 82-100.
20. BROD, Jan, Z. HEJL a A. HORNYCH. *Haemodynamic changes underlying renovascular hypertension. IIIrd International Congress of Nephrology, Washington, 1966; Abstr Comm: 515*. Washington, 1966.
21. BROD, Jan, Z. HEJL a A. HORNYCH. *Haemodynamic changes underlying renovascular hypertension: IIIrd International Congress of Nephrology, Washington; Abstr Comm: 515* [online]. 1966 [cit. 2020-04-27].
22. CAHILL, J.M., M. HORAN a P. QUIGLEY. Doppler-echocardiographic indices of diastolic function in heart failure admissions with preserved left ventricular systolic function. *Eur J Heart Fail* [online]. 2002, **4**, 473-478 [cit. 2020-04-10].
23. CARLSTROM, M., C.S. WILCOX a W.J. ARENDSHORST. Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev*. [online]. 2015, **95**(2), 405 - 511 [cit. 2020-05-07]
24. CHATTERJEE S, KUNDU A, MURKHERJEE D et al. Risk of contrast - induced acute kidney injury in ST -elevation myocardial infarction patients undergoing multi-vessel intervention -meta - analysis of randomized trials and risk prediction modeling study using observational data. *Catheter Cardiovasc Interv*, 90(2), 205-212 (2017).
25. CHERTOW GM, BURDICK E, HONOUR M, BONVENTRE JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*, 16(11), 3365-3370 (2005)
26. CLEMENTI, Anna, Grazia Maria VIRZÌ, Alessandra BROCCA, et al. Advances in the Pathogenesis of Cardiorenal Syndrome Type 3. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [online]. 2015, **2015**, 1-8 [cit. 2020-04-09]. DOI: 10.1155/2015/148082. ISSN 1942-0900. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2015/148082/>
27. COLLINS, A.J., R.N. FOLEY a C. HERZOG. Experts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* [online]. 2010, **55** (Suppl 1), A6-A7 [cit. 2020-04-08].
28. COLOMBO, P.C., A. GANDA a J. LIN. Inflammatory activation: cardiac, renal and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. *Heart Fail Rev*. [online]. 2012, **17**, 177-90 [cit. 2020-04-09].
29. CONSTANZO, M.R. a C. RONCO. Isolated ultrafiltration in heart failure patients. *Curr Cardiol Rep* [online]. 2012, **14**, 254-64 [cit. 2020-04-09].
30. CRUZ, Dinna N. a Sean M. BAGSHAW. Heart-Kidney Interaction: Epidemiology of Cardiorenal Syndromes. *International Journal of Nephrology* [online]. 2011, **2011**, 1-11 [cit. 2020-05-17]. DOI: 10.4061/2011/351291. ISSN 2090-214X. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/ijn/2011/351291/>
31. CRUZ, D.N. a S.M. BAGSHAW. Heart-kidney Interaction. Epidemiology of Cardiorenal Syndromes. *Int J Nephrol* [online]. 2011 [cit. 2020-04-08].
32. CUFFE, M.S., R.M. CALIFF a K.F. ADAMS JR. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation in chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* [online]. 2002, **287**, 1541-7 [cit. 2020-04-09].

33. DAMMAN, K., A.A. VOORS, G. NVIS, D.J. VAN VELDHUISEN a H.L. HILLEGE. The cardiorenal syndrome in heart failure. *Prog cardiovasc Dis* [online]. 2011, **54**, 144-152 [cit. 2020-05-08].
34. DE UGARTE, D.A., K. MORIZONO a A. ELBARBARY. Comparison of multilineage cells from human adipose tissue and bone marrow. *Cells Tissues Organs* [online]. 2003, **174**, 101-109 [cit. 2020-04-09].
35. DEVARAJAN, P., R. HIRSCH a C. DENT. *NGAL is an early predictive biomarker of acute kidney injury folowing contrast administration* [online]. 2006, **17**, 404A [cit. 2020-04-09].
36. DRAZNER, M.H., J.E. RAME a L.W. STEVENSON. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* [online]. 2001, **345**, 574-81 [cit. 2020-04-08].
37. DREXLER, H., S. HOING a F. FAUDE. Central and regional vascular hemodynamics folowing intravenous milrinone in the conscious rat: comparison with dobutamine. *J Cardiovasc Pharmacol* [online]. 1987, **9**, 563-9 [cit. 2020-04-09].
38. DRUEKE, T.B., F. LOCATELLI a N. CLYNE. Normalization of haemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anaemia. *N Engl J Med* [online]. 2006, **355**, 2071-2084 [cit. 2020-04-09].
39. DUSILOVÁ SULKOVÁ, S. Kalcifikující uremická arteriolopatie. *Vnitř Lék* [online]. 2015, **61**, 97-100 [cit. 2020-04-09].
40. ESHAGHIAN, S., T.B. HORWICH a G.C. FONAROW. Relation of loop diuretics dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol* [online]. 2006, **97**, 1759-64 [cit. 2020-04-09].
41. FANG, Z.Y., S. YUDA a V. ANDERSON. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol* [online]. 2003, **41**, 611-617 [cit. 2020-04-10].
42. FAN, Letao, Shaoxun WANG, Xiaochen HE, Ezekiel GONZALEZ-FERNANDEZ, Claude LECHENE, Fan FAN a Richard J. ROMAN. Visualization of the intrarenal distribution of capillary blood flow. *Physiological Reports* [online]. 2019, **7**(8) [cit. 2020-06-24]. DOI: 10.14814/phy2.14065. ISSN 2051-817X. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.14814/phy2.14065>
43. FAN, L., S. WANG, X. HE, E. GONZALES-FERNANDEZ, C. LECHENE, F. FAN a R.J. ROMAN. Visualization of the intrarenal distribution of capillary blood flow. *Physiol Rep.* [online]. 2019, **7**(8), e14065 [cit. 2020-05-08].
44. FINE, L.G., D. BAMDYOPATHAY a J.T. NORMAN. *Is there a common mechanism for the progression of different type of renal disease other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia* [online]. 2000, **57**, S22-S26 [cit. 2020-05-08].
45. FISCHER, D.A. Norepinephrine inhibition of vasopressin antidiuresis. *J. clin. Invest* [online]. 1968, **47**, 540-547 [cit. 2020-05-08].
46. FORMAN, Daniel E., Javed BUTLER, Yongfei WANG, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2004, **43**(1), 61-67 [cit. 2020-04-08]. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.031. ISSN 07351097. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109703013226>
47. FORMAN, D.E., J. BUTLER a Y. WANG. Incidence, predictors at admission , and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* [online]. [cit. 2020-04-08].

48. GARCIA, M.J., J.D. THOMAS a A.L. KLEIN. New Doppler echocardiographic application for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* [online]. 1998, **32**, 865-875 [cit. 2020-04-10].
49. GEORGE, J.A. a V. GOUNDEN. Novel glomerular filtration markers. *Adv Clin Chem* [online]. 2019, **88**, 91-119 [cit. 2020-04-09].
50. GIGLIOLI, C., D. LANDI a E. CECCHI. Effect od ULTRAFiltration v.s. DiureticS on clinical, biohumoral and haemodynamic variables in patients with deCOmpensated heart failure: the ULTRADISCO study. *Eur J Heart Fail* [online]. 2011, **13**, 337-46 [cit. 2020-04-09].
51. |GOLDMAN, R. The Clinical Evaluation of Renal Function. *Calif Med* [online]. 1956, **85**, 376-380 [cit. 2020-05-08].
52. GULEL, O., K. SOYLU a S. YUKSEL. Evidence of left ventricular systolic and diastolic dysfunction by color tissue Doppler imaging despite normal ejection fraction in patients on chronic hemodialysis program. *Echocardiography* [online]. 2008, **25**, 569-574 [cit. 2020-04-10].
53. HARMANAKAYA, O., Y. OZTURK a T. BASTURK. Urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in newly diagnosed essential hypertensive patients and its changes with effective antihypertensive therapy. *Int Urol Nephrol* [online]. 2001, **32**, 583-584 [cit. 2020-04-09].
54. HASEGAWA, Midori, Junichi ISHII, Fumihiko KITAGAWA, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Heart and Vessels* [online]. 2015, **30**(1), 81-88 [cit. 2020-05-25]. DOI: 10.1007/s00380-013-0454-7. ISSN 0910-8327. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00380-013-0454-7>
55. HASEGAWA, M., J. ISHII, F. KITAGAWA, et al. Urinary neutropúhilGelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of Cardiovascular Events in Patients with Chronic Kidney Disease. *Heart Vessels* [online]. 2015, **30**, 81-88 [cit. 2020-05-08].
56. HATAMIZADEH, P., G.C. FONAROW a M.J. BUDOFF. Cardiorenal syndrome: Pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev. Nephrol.* [online]. 2013, **9**, 99-111 [cit. 2020-04-09].
57. HEYWOOD, J.T., G.C. FONAROW a M.R. CONSTANZO. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118.465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE diabase. *J Card Fail* [online]. 2007, **13**, 422-430 [cit. 2020-04-08].
58. HILLEGE, H.L., D. NITSCH a M.A. PFEFFER. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* [online]. 2006, **113**, 671-678 [cit. 2020-04-08].
59. HILL, M.F. a P.K. SINGAL. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. *Am J Pathol* [online]. 1996, **148**, 291-300 [cit. 2020-04-08].
60. HUSAIN, S. Ali, Joshua Z. WILLEY, Yeseon PARK MOON, et al. Creatinine- versus cystatin C-based renal function assessment in the Northern Manhattan Study. *PLOS ONE* [online]. 2018, **13**(11) [cit. 2020-06-24]. DOI: 10.1371/journal.pone.0206839. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0206839>
61. CHARYTAM, D.M., S. FISHBANE a H. MALYSZKO. Cardiorenal Syndrome and the Role of the Bone-Mineral Axis and Anemia. *Am J Kidney Dis* [online]. 2015, **66**, 196-205 [cit. 2020-04-09].

62. CHVOJKA, Jiri, Roman SYKORA, Ales KROUZECKY, et al. Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. *Critical Care* [online]. 2009, **12**(6) [cit. 2020-04-09]. DOI: 10.1186/cc7164. ISSN 1364-8535. Dostupné z: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc7164>
63. ICHIMURA, T., C.C. HUNG a S.A. YANG. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* [online]. 2004, **286**, F552-F563 [cit. 2020-04-09].
64. ITANO, H.A., H.G. KEITEL a D. THOMPSON. Hyposthenuria in sickle cell anemia: a reversible renal defect. *J Clin Invest* [online]. 1956, **35**(9), 998-1007 [cit. 2020-05-07].
65. IX, Joachim H., Michael G. SHLIPAK, Glenn M. CHERTOW a Mary A. WHOOLEY. Association of Cystatin C With Mortality, Cardiovascular Events, and Incident Heart Failure Among Persons With Coronary Heart Disease. *Circulation* [online]. 2007, **115**(2), 173-179 [cit. 2020-06-24]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644286. ISSN 0009-7322. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644286>
66. IX, Joachim H., Michael G. SHLIPAK, Glenn M. CHERTOW, Sadia ALI, Nelson B. SCHILLER a Mary A. WHOOLEY. Cystatin C, Left Ventricular Hypertrophy, and Diastolic Dysfunction: Data From the Heart and Soul Study. *Journal of Cardiac Failure* [online]. 2006, **12**(8), 601-607 [cit. 2020-06-24]. DOI: 10.1016/j.cardfail.2006.07.005. ISSN 10719164. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071916406008384>
67. JIRKA, Jiří. *Hypertenze - etiologie a patogeneza. Kardiologická učebnice ILF a MZd ČSR*. Praha, 1973.
68. JIRKA, Jiří. Studies on the mechanism of renal vasoconstriction in stress. *CeskFyziol*. Praha, 1958, , 488-489.
69. JIRKA, Jiří, Zdeněk FEJFAR a Ivo PŘEROVSKÝ. *Poruchy regulace krevního tlaku*. Praha: Avicenum, 1980.
70. KASNER, M., D. WESTERMANN a P. STEENDIJK. Utility of Doppler echocardiography and Tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation* [online]. 2007, **116**, 637-647 [cit. 2020-04-10].
71. KIENREICH, K., A. TOMASCHITZ a N. VERHEYEN. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients* [online]. 2013, **5**, 3005-21 [cit. 2020-04-09].
72. KINOSHITA, M., R. KUSIKAWA, I. MASHIRO, G. TOMONAGA, T. HOSHINO a S. SASAYAMA. Intrarenal Distribution of Blood Flow and Renin in Chronic Congestive Heart Failure. *Jpn Circ J* [online]. 1975, **39**, 121-31 [cit. 2020-05-08].
73. KLIMCZAK, C. *Echocardiographie clinique, 7e édition*. Elsevier Masson, 2017. ISBN 9782294748967.
74. KNIGHT, Eric L., Jacobien C. VERHAVE, Donna SPIEGELMAN, Hans L. HILLEG, Dick DE ZEEUW, Gary C. CURHAN a Paul E. DE JONG. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney International* [online]. 2004, **65**(4), 1416-1421 [cit. 2020-06-24]. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00517.x. ISSN 00852538. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815498527>
75. KÖLBEL, František. *Praktická kardiologie*. Praha: Karolinum, 2011. ISBN 978-80-246-1962-0.

76. KONSTAM, M.A., M. GHEORGHIADÉ a J.C. BURNETT JR. Effect of oral Tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* [online]. 2007, **297**, 1319-31 [cit. 2020-04-09].
77. KORÁNYI, A. Physiologische und klinische Untersuchungen über des osmotischen Druckerischen Flussigkeiten. *Z klin Med* [online]. 1897, **33**, 1 [cit. 2020-05-08].
78. LANCELLOTTI, P. a B. COSYNS. *The EACVI Echo Handbook*. Oxford University Press, 2016. ISBN 9780198713623.
79. LANG, R.M., L.P. BADANO a V. MOR-AVI. Recommendation for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [online]. 2015, **16**(3), 233-70 [cit. 2020-04-10].
80. LASZCZYŃSKA O, SEVERO M, MASCARENHAS J, PAIVA JA, AZEVEDO A. Serum creatinine trajectories in renal -world hospitalized patients: clinical context and short-term mortality. *J Investig Med*, 68(4), 870-881 (2020)
81. LEE, R.H., B. KIM a I. CHOI. Characterization and expression analysis of mesenchymal stem cells from human bone marrow and adipose tissue. *Cell Physiol Biochem* [online]. 2004, **14**, 311-24 [cit. 2020-04-09].
82. LEESON, P., D. AUGUSTINE a A.R.J. MITCHELL. *Echocardiography, second edition*. Oxford University Press, 2012. ISBN 9780199591794.
83. LECHENE, C., F. FAN a R.J. ROMAN. Visualization of the intrarenal distribution of capillary blood flow. *Physiol Rep*. [online]. 2019, **2019**(7 (8)) [cit. 2020-06-24].
84. LEIER, C.V. Regional Blood Flow in Human Congestive Heart Failure. *Am Heart J* [online]. 1992, **124**, 726-738 [cit. 2020-05-08].
85. LIANGOS, O. a M. PERIANAYAGAM. *Urinary NAG activity and KIM-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure* [online]. 2007, **18**, 904-912 [cit. 2020-04-09].
86. LINHART, A. *Echokardiografie: Kardiologie*. Mladá fronta, 2017. ISBN 9788020444349.
87. LIU, Kathleen D., Wei YANG, Alan S. GO, et al. Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Risk of Cardiovascular Disease and Death in CKD: Results From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *American Journal of Kidney Diseases* [online]. 2015, **65**(2), 267-274 [cit. 2020-04-07]. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.07.025. ISSN 02726386. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638614011639>
88. LIU, K.D., W. YANG, A.S. GO, et al. CRIC Study Investigators Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and risk of cardiovascular disease and death in CKD: result from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* [online]. 2015, **65**(2), 267-74 [cit. 2020-05-08].
89. LJUNGMAN, S., J.H. LARAGH a R.J. CODY. Role of the kidney in congestive heart disease. Relationship of cardiac index to kidney function. *Lancet* [online]. 2001, **380**, 807-804 [cit. 2020-05-08].
90. LOUTRADIS, Charalampos, Pantelis A. SARAFIDIS, Christodoulos E. PAPADOPOULOS, Aikaterini PAPAGIANNI a Carmine ZOCCALI. The Ebb and Flow of Echocardiographic Cardiac Function Parameters in Relationship to Hemodialysis Treatment in Patients with ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology* [online]. 2018, **29**(5), 1372-1381 [cit. 2020-06-24]. DOI: 10.1681/ASN.2017101102. ISSN 1046-6673. Dostupné z: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2017101102>

91. MACHOWSKA, A., J.J. CARRERO a B. LINDHOLM. Therapeutics targeting persistent inflammation in chronic kidney disease. *Transl. Res* [online]. 2016, **167**, 204-13 [cit. 2020-04-09].
92. MALBRAIN, M.L., M.L. CHEATHAM a S.M. KIRKPATRICK. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* [online]. 2006, **32**, 1722-1732 [cit. 2020-04-08].
93. MALÍK, Jan. *Echokardiografie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a úvod do kardionefrologie*. Praha: Maxdorf, [2018]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-566-8.
94. MALYSZKO, J., H. BACHORZEWSKA-GAJEWSKA a J.S. MALYSZKO. Could NGAL predict renal function after percutaneous coronary interventions? *J Am Soc Nephrol* [online]. 2006, **17**, 406A [cit. 2020-04-09].
95. MARAGIANNIS, Dimitrios a Sherif F. NAGUEH. Echocardiographic Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function: an Update. *Current Cardiology Reports* [online]. 2015, **17**(2) [cit. 2020-04-07]. DOI: 10.1007/s11886-014-0561-9. ISSN 1523-3782. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s11886-014-0561-9>
96. MARENZI, G., M. MURATORI a E.R. COSENTINO. Continuous ultrafiltration for congestive heart failure: the CUORE trial. *J Cardiol Fail* [online]. 2014, **20**, 9-17 [cit. 2020-04-09].
97. MATĚJOVIČ, Martin. Akutní selhání ledvin. *Klinická nefrologie, 2. zcela přepracované a doplněné vydání*. Praha: Grada Publishing, 2015, s. 335-355. ISBN 978-80-247-4367-7.
98. MATOUŠOVIC, Karel. Srdce a ledviny, ledviny a srdce - kardiorenální a renokardiální syndrom. KÖLBEL, František. *Praktická kardiologie*. Praha: Karolinum, 2011, s. 263-268. ISBN 978-80-246-1962-0.
99. MATOUŠOVIC, K. a P. ROSSMANN. *Primary glomerulonephritis. Clinical and morphological correlations. 133 stran*. Academia Praha, 1994.
100. MATSUSHIMA, H., H. YOSHIDA a T. MACHIGUCHI. Urinary albumin and TGF 1 levels as renal damage indices in patients with congestive heart failure. *Clin Exp Nephrol* [online]. 2002, **6**, 21-29 [cit. 2020-04-09].
101. MATSUHITA K, Balew SH, Coresh J. Cardiovascular risk prediction in people with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 25(6), 518-523 (2016)
102. MAVRAKANAS, Thomas A., Aisha KHATTAK, Karandeep SINGH a David M. CHARYTAN. Echocardiographic parameters and renal outcomes in patients with preserved renal function, and mild- moderate CKD. *BMC Nephrology* [online]. 2018, **19**(1) [cit. 2020-06-24]. DOI: 10.1186/s12882-018-0975-5. ISSN 1471-2369. Dostupné z: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-018-0975-5>
103. MISHRA, J., Q. MA a A. PRADA. Identification of neutrophil gelatinase lipocalin as a novel urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol* [online]. 2003, **14**, 2534-2543 [cit. 2020-04-09].
104. MISHRA, J., K. MORI a Q. MA. Neutrophil Gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* [online]. 2004, **24**, 307-315 [cit. 2020-04-09].
105. MOE, S.M. a R. THADHANI. What have we learned about chronic kidney disease mineral bone disorder from the EVOLVE and PRIMO trials? *Curr Opin Nephrol Hypertens* [online]. 2013, **22**, 651-5 [cit. 2020-04-09].

106. MORI, K., H.T. LEE a D. RAPOPORT. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* [online]. 2005, **115**, 610-621 [cit. 2020-04-09].
107. MONHART Václav, Chronické renální selhání a kardiovaskulární příhody, in *Kardiorenální syndrom. Kardiologická revue*, 4, 2012, ročník 14, s 254-257.
108. MULLENS, W., T. ABRAHAM a H.N. SKOURI. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol* [online]. 2008, **51**, 300-306 [cit. 2020-04-08].
109. NÁDVORNÍKOVÁ, H. Problem of the mechanism of decrease in maximal kidney concentrating ability in aged. *Cas Lek Cesk* [online]. 1971, **110**(50), 1171-5 [cit. 2020-05-11].
110. NÁDVORNÍKOVÁ, H. Maximální koncentrační schopnost ledvin v dospělosti a ve stáří. *Čas Lek Čes* [online]. 1966, **105**(14), 379-82 [cit. 2020-05-11].
111. NÁDVORNÍKOVÁ, H. Maximum concentration ability of the kidney during aging. *Vnitř Léč* [online]. 1967, **13**(2), 182 [cit. 2020-05-11].
112. NÁDVORNÍKOVÁ, H. Funkční změny ledvin v průběhu stárnutí. *Cesk Fysiol* [online]. 1975, **24**(2), 123-20 [cit. 2020-05-11].
113. NÁDVORNÍKOVÁ, H. *Koncentrační schopnost ledvin*. Avicenum, Státní zdravotnické nakladatelství Praha, 1983.
114. NÁDVORNÍKOVÁ, H. Age and production of maximally hypertonic urine in man. *Cas Lek Cesk* [online]. 1971, **110**(47), 1101-4 [cit. 2020-05-25].
115. NAGUEH, S.F. *Echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function - UpToDate* [online]. 2018 [cit. 2020-04-10].
116. NAGUEH, S.F., K.J. MIDDLETON a H.A. KOPELEN. Doppler tissue imaging: a non invasive technique for avaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* [online]. 1997, **30**, 1527-1533 [cit. 2020-04-10].
117. NAGUEH, Sherif F., Otto A. SMISETH, Christopher P. APPLETON, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* [online]. 2016, **17**(12), 1321-1360 [cit. 2020-04-10]. DOI: 10.1093/ehjci/jew082. ISSN 2047-2404. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ehjci/article-lookup/doi/10.1093/ehjci/jew082>
118. NEUŽIL, P., V.Y. REDDY a M. SCHEJBALOVÁ. Katetrizační ablace renálního sympatiku u nemocných s rezistentní formou arteriální hypertenze. *Interv Akut Kardiolog* [online]. 2012, **11**, 48-51 [cit. 2020-04-08].
119. NIETO, V.M.G., M.I.L. YANES, M.M. ZAMORANO, M.J.H. GONZALES, C.P. AROS a E.H. GARIN. Renal Concentrating Capacity as a Marker for Glomerular Filtration Rate. *Acta Paediatr* [online]. 2008, **97**, 96-99 [cit. 2020-05-08].
120. NISTALA, R., M.R. HAYDEN a V.G. DEMARCO. Prenatal programming and Epigenetics in the Genesis of the Cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med* [online]. 2011, **1**, 243-254 [cit. 2020-04-09].
121. NOHRIA, A., V. HASSELBLAD a V. STEBBINS. Cardiorenal interaction: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* [online]. 2008, **51**, 1268-1274 [cit. 2020-04-08].
122. NOTARI, Mario, Julián PULECIO a Ángel RAYA. Update on the Pathogenic Implications and Clinical Potential of microRNAs in Cardiac Disease. *BioMed Research International*

- [online]. 2015, **2015**, 1-15 [cit. 2020-04-09]. DOI: 10.1155/2015/105620. ISSN 2314-6133. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/105620/>
123. O'CONNOR, C.M., R.C. STARLING a H.F. HERNANDEZ. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* [online]. 2011, **365**, 32-43 [cit. 2020-04-09].
 124. OMMEN, S.R., R.A. NISHIMURA a C.P. APPLTON. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-Catheterization study. *Circulation* [online]. 2000, **102**, 1788-1794 [cit. 2020-04-10].
 125. OMOZEE, E.B., E.I. OKAKA a A.E. EDO. Urinary N - acetyl beta-d glucosaminidase levels in diabetic adults. *J Lab Physicians* [online]. 2019, **11**, 1-4 [cit. 2020-04-09].
 126. OPATRŇÝ, J., K. MATOUŠOVIC, S. OPATRŇÁ a R. ROKYTA. Kardiorenální syndrom - nová klasifikace? *Aktuality v nefrologii* [online]. 2017, **23**(1), 34-39 [cit. 2020-04-24].
 127. PALMIERI, V., F. INNOCENTI a R. PINI. Reproducibility of Doppler echocardiographic assesment of left ventricular diastolic function in multicenter setting. *J Am Soc Echocardiogr* [online]. 2005, **18**, 99-106 [cit. 2020-04-10].
 128. PANIZO, S., S. BARRIO-VÁZQUES a M. NAVES-DÍAZ. Vitamin D receptor activation, left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* [online]. 2013, **28**, 2735-44 [cit. 2020-04-09].
 129. PARK, M., Ch-Y. HSU, A.S. GO, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators; CKD Biomarkers Consortium Urine Kidney Injury Biomarkers and Ris of Cardiovascular Disease Events and All-Cause Death: The CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol* [online]. 2017, **8**(12), 761-771 [cit. 2020-05-08].
 130. PAULUS, Walter J., Carsten TSCHÖPE, John E. SANDERSON, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* [online]. 2007, **28**(20), 2539-2550 [cit. 2020-04-07]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm037. ISSN 0195-668X. Dostupné z: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehm037>
 131. PAULUS, W.J., C. SCHOPE a J. SANDERSON. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnostic of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* [online]. 2007, **28**, 2539-2550 [cit. 2020-04-10].
 132. PECKOVÁ, M. *Patofyziologie kardiorenálních vztahů u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. Diastolická dysfunkce a rozvoj kardiorenálního syndromu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu (patofyziologická problematika)*. 2014. Disertační práce. 2. LF UK Praha. Vedoucí práce Doc. MUDr. Miroslava Horáčková, CSc.
 133. PECKOVÁ, M., J. CHARVAT, O. SCHUCK, M. HILL, P. SVAB a M. HORACKOVA. The assotiation between left ventricular diastolic function and mild-to moderate decrease in glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res* [online]. 2011, **39**(6), 2178-86 [cit. 2020-05-08].
 134. PECKOVÁ, M., J. CHARVAT, O. SCHUCK, V. ZAMRAZIL, R. BILEK, M. HILL, P. SVAB a M. HORACKOVA. Plasma adrenomedullin and subclinical kardiorenal syndrom in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res* [online]. 2012, **40**, 1552-1559 [cit. 2020-05-08].
 135. PELLIKKA, Patricia A., Lilin SHE, Thomas A. HOLLY, et al. Variability in Ejection Fraction Measured By Echocardiography, Gated Single-Photon Emission Computed

Tomography, and Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *JAMA Network Open* [online]. 2018, **1**(4) [cit. 2020-04-10]. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1456. ISSN 2574-3805. Dostupné z: <http://jamanetworkopen.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamanetworkopen.2018.1456>

136. PETRIE, M.C., K. HOGG a L. CARUANA. Poor concordance of commonly used echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in patients with suspected heart failure but preserved systolic function: is there a reliable echocardiographic measure of diastolic function? *Heart* [online]. 2004, **90**, 511-517 [cit. 2020-04-10].
137. PFEFFER, M.A., E.A. BURDMANN a C.Y. CHEN. A trial of darbepoetin alfa in typ 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* [online]. 2009, **361**, 2019-2032 [cit. 2020-04-09].
138. PILMORE HL, XIONG F, CHOI Y et al. Impact of chronic kidney disease on mortality and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome: A nationwide data linkage study (ANZACS-QI 44). *Nephrology* (Carlton), (2020).
139. PLAKKE, R.K. a E.W. PFEIFFER. Blood vessels of the mammalian renal medulla. *Science* [online]. 1964, **146**, 1683-1685 [cit. 2020-05-07].
140. POLÓNIA, J. a F.R. GONCALVES. The historical evolution of knowledge of the involvement of neurohormonal systems in nthe patophysiology and treatment of heart failure. *Rev Port Cardiol* [online]. 2019, **38**, 883-895 [cit. 2020-05-08].
141. POTTEL, Hans, Pierre DELANAYE, Elke SCHAEFFNER, et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrology Dialysis Transplantation* [online]. [cit. 2020-06-24]. DOI: 10.1093/ndt/gfw425. ISSN 0931-0509. Dostupné z: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfw425>
142. RANGASWAMI, Janani, Edgar LERMA a Claudio RONCO. *Cardio-Nephrology: Confluence of the Heart and Kidney in Clinical Practice*. 1. USA: Springer International Publishing, 2017. ISBN 978-3-319-56042-7
143. RONCO, C., D.N. CRUZ a F. RONCO. Cardiorenal syndromes. *Curr Opin Crit Care* [online]. 2009, **15**, 384-391 [cit. 2020-04-08].
144. RONCO, Claudio, Mariantonietta CICOIRA a Peter A. MCCULLOUGH. Cardiorenal Syndrome Type 1. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2012, **60**(12), 1031-1042 [cit. 2020-04-08]. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.077. ISSN 07351097. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109712019559>
145. RONCO, Claudio, Mariantonietta CICOIRA a Peter A. MCCULLOUGH. Cardiorenal Syndrome Type 1. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2012, **60**(12), 1031-1042 [cit. 2020-04-08]. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.077. ISSN 07351097. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109712019559>
146. RONCO, Claudio, M. CICORIA a P. MCCULLOUGH. Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combuned heart and kidney dysfunction in nthe setting of acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* [online]. 2012, 2012, **2012**, 1031-1042 [cit. 2020-04-08].
147. RONCO, Claudio, Mikko HAAPIO a Andrew A. HOUSE. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* [online]. 2008, , 1527-1539 [cit. 2020-04-08].
148. RONCO, C. a S.D. MCCULLOUGH. Cardio-renal syndromes: reports from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur heart J* [online]. 2010, **31**, 703-711 [cit. 2020-04-08].

149. ROSARIO, L.B., L.W. STEVENSON a S.D. SOLOMON. The mechanism of decrease in dynamic mitral regurgitation during heart failure treatment; importance of reduction in the regurgitant orifice size. *J Am Coll Cardiol* [online]. 1998, **32**, 1819-24 [cit. 2020-04-09].
150. SCIALLA, J.J. a M. WOLF. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. *Nat Rev. Nephrol.* [online]. 2014, **5**, 268-278 [cit. 2020-04-09].
151. SHCHEKOKHIKHIN, D., R.W. SCHRIER a J. LINDENFELD. Cardiorenal syndrom: pathophysiology and treatment. *Curr Cardiol Rep* [online]. 2013, **15**, 380 [cit. 2020-04-09].
152. SHLIPAK, Michael G., Mark J. SARNAK, Ronit KATZ, Linda F. FRIED, Stephen L. SELIGER, Anne B. NEWMAN, David S. SISCOVICK a Catherine STEHMAN-BREEN. Cystatin C and the Risk of Death and Cardiovascular Events among Elderly Persons. *New England Journal of Medicine* [online]. 2005, **352**(20), 2049-2060 [cit. 2020-06-24]. DOI: 10.1056/NEJMoa043161. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043161>
153. SCHAINUCK, I.L., G.E. STRIKER, R.E. CUTLER a E.P. BENDITT. Structural - functional correlations in renal disease. II. The correlations. *Hum Pathol* [online]. 1970, **1**, 631-634 [cit. 2020-05-07].
154. SCHLAICH, M.P., P.A. SOBOTKA a H. KRUM. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* [online]. 2009, **361**, 932-934 [cit. 2020-04-08].
155. SCHMIEDER, R.E., J. REDON a G. GRASSO. Renal Denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* [online]. 2012, **30**, 837-841 [cit. 2020-04-08].
156. SCHMITT-OTT, K.M., K. MORI a A. KALANDADZE. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [online]. 2005, **15**, 442-449 [cit. 2020-04-09].
157. SCHOLZ SS, LAUDER L, EWAN S et al. One-year clinical outcomes in patients with renal insufficiency after contemporary PCI: data from multicenter registry. *Clin Res Cardiol*, (2019)
158. SCHUCK, O. *Nefrologie a patologie vodního a elektrolytového metabolismu v praxi*. Avicem/Zdravotnické nakladatelství Praha, 1970.
159. SINGH, A.K., L. SZCZECZAK a K.L. TANG. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* [online]. 2006, **355**, 285-298 [cit. 2020-04-09].
160. SMITH, H.W. *The Kidney: Structure and function in health and disease*. Oxford University Press, New York, 1955.
161. SMITH, H.W. *The Kidney. Structure and function in health and disease*. Oxford University Press, 1951.
162. SOWERS, J.R., A. WHALEY CONNEL a M.R. HAYDEN. The role of overweight and obesity in cardiorenal syndrome. *Cardiorenal Med* [online]. 2011, **1**, 5-12 [cit. 2020-04-09].
163. SRICHAI, M.B., P.G. DANIAS a J. LIMA. *Tests to evaluate ventricular systolic function - UpToDate, November 2019* [online]. 2019 [cit. 2020-04-10].
164. ST. PETER, W.L., J. LIU a E. WEINHANDL. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J Kidney Dis* [online]. 2008, **51**, 445-54 [cit. 2020-04-09].

165. SUPAVEKIN, S., W. ZHANG a R. KUCHERLAPATI. Differential gene expression following early renal ischemia-reperfusion. *Kidney Int* [online]. 2003, **63**, 1714-1724 [cit. 2020-04-09].
166. ŠPINAR, J., J. HRADEC a L. ŠPINAROVÁ. Summary of the 2016ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronick heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* [online]. 2016, **58**, 530-568 [cit. 2020-04-10].
167. THAKAR CV, CHRISTIANSON A, FRAYBERG R, ALMENOFF P, RENDER ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: A Veterans Administration study. *Crit Care Med*, 37(9), 2552-2558 (2009)
168. THAKAR CV, LIANGOS O, YARED JP *et al.* ARF after open-heart surgery: Influencre of gender and race. *Am J Kidney Dis*, 41(4), 742-751 (2003).
169. THOMAS, M.D., K.F. FOX a D.A. WOOD. Echocardiographic features and brain natriuretic peptides in patients presenting with heart failure and preserved systolic function. *Heart* [online]. 2006, **92**, 603-608 [cit. 2020-04-10].
170. THRASHER, T.N. Baroreceptor Regulation of Vasopressin adn Renin Secretion: Low-Pressure Versus High-Pressure Receptors. *Front neuroendocrinol.* [online]. 1994, **15**(2), 157-196 [cit. 2020-05-08].
171. THURAU, K. *Fundamentals of renal circulation.: Proc II. Int. Congress Nephrol, Prague.* Excerpta Med FOUNDATION Amsterdam, New York, s. 51, 1954.
172. USLU, S., B. EFE a O. ALATAS. Serum cystatin C and urinary enzymes as screening markers of renal dysfunction in diabetic patients. *J Nephrol* [online]. 2005, **178**, 559-567 [cit. 2020-04-09].
173. VAIDYA, Vishal S., Victoria RAMIREZ, Takaharu ICHIMURA, Norma A. BOBADILLA a Joseph V. BONVENTRE. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* [online]. 2006, **290**(2), F517-F529 [cit. 2020-04-09]. DOI: 10.1152/ajprenal.00291.2005. ISSN 1931-857X. Dostupné z: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajprenal.00291.2005>
174. VALIKA, A.A. a M.R. CONSTANZO. The acute cardiorenal syndrome I: consideration on physiology, epidemiology, and therapy. *Curr Heart Fail Rep* [online]. 2014, **11**, 382-92 [cit. 2020-04-09].
175. VALIKA, A.A. a M. GHEORGHIADÉ. ACE inhibitor therapy for heart failure in patients with impaired renal function: a review of the literature. *Heart Fail Rev.* [online]. 2013, **18**, 135-140 [cit. 2020-04-09].
176. van der VELDE M, MATSUSHITA K, Coresh J *et al.* Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79: 1349-1352.
177. VINOD, P., V. KRISHNAPPA, A.M. CHAUVIN, A. KHARE a R. RAINA. Cardiorenal syndrome: Role of Arginine Vasoúressin and Vaptans in Heart Failure. *Cardiol Res.* [online]. 2017, **8**(3), 87-95 [cit. 2020-05-08].
178. VÍTKO, Štefan a Věra ADÁMKOVÁ. *Kardiorenální syndromy*. Praha: Maxdorf, [2017]. Jessenius. ISBN 978-807-3455-279.
179. VON BIBRA, H., I.S. THRAINSDOTTIR a A. HANSEN. Tissue Doppler imaging for the detection and quantitation of myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* [online]. 2005, **2005**, 24-30 [cit. 2020-04-10].

180. VOORS, A.A., H.C. DITTRICH a B.M. MASSIE. Effects of the adenosin A1 receptor rollophyllin on renal function in acute heart failure and renal dysfunction: result from PROTECT (Placebo -Controlled Randomized Study of the Selective Adenosin 1 Receptor Antagonist Rollophyllin for Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Asses Treatment Effect on Congestion and renal Function). *J Am Coll Cardiol* [online]. 2011, **57**, 1899-907 [cit. 2020-04-09].
181. WAGENER, G., M. JAN a M. KIM. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* [online]. 2006, **105**(3), 485-91 [cit. 2020-04-08].
182. WEIGASSER, R., F. SCHNOELL a B. GAPPMAYER. Prospective evaluation of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase with respect to macrovascular disease in elderly typ 2 dfiabetic patients. *[Diabetes care* [online]. 1999, **22**, 1882-1886 [cit. 2020-04-09].
183. WEINFELD, M.S., G.M. CHERTOW a L.W. STEVENSON. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advances chronic heart failure. *Am Heart J* [online]. 1999, **138**, 285-290 [cit. 2020-04-08].
184. WEINSTEIN, E., A. MANITIUS a F.H. EPSTEIN. The Importance of Aerobic Metabolism in the Renal Concentrating Process. *J Clin Invest* [online]. 1969, **48**, 1855-1861 [cit. 2020-05-08].
185. WIDIMSKÝ, P., J. FILIPOVSKÝ a J. WIDIMSKÝ JR. Odborné stanovisko České kardiologické polečnosti a České společnosti pro hypertenzi k provádění katetrizačních renálních denervací (RDN)v České republice. *Cor Vasa* [online]. 2012, **54**, 155-159 [cit. 2020-04-08].
186. WILLEY, Joshua Z., Yeseon Park MOON, S. Ali HUSAIN, et al. Creatinine versus cystatin C for renal function-based mortality prediction in an elderly cohort: The Northern Manhattan Study. *PLOS ONE* [online]. 2020, **15**(1) [cit. 2020-06-24]. DOI: 10.1371/journal.pone.0226509. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0226509>
187. XIA, F., G. LIU, Y. SHI a Y. ZHANG. Impact of microalbuminuria on incidence of conorary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a metaanalysis of prospective studies. *Int J Clin Exp Med* [online]. 2015, **8**, 1-9 [cit. 2020-05-11].
188. XU, S. a P. VENGE. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta* [online]. 2000, **1482**, 298-307 [cit. 2020-04-09].
189. YANCY, C.W., M. JESEP a B. BOZKURT. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: report of the Amwerican College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* [online]. 2013, **128**, 1810-52 [cit. 2020-04-09].
190. YILMAZ, M.B., E. GROSSININ a J.C. SILVA CARDOSO. Renal effects of levosimendan : a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther* [online]. 2013, **27**, 581-90 [cit. 2020-04-09].
191. YU, Cheuk-Man, John E. SANDERSON, Thomas H. MARWICK a Jae K. OH. Tissue Doppler Imaging. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. 2007, **49**(19), 1903-1914 [cit. 2020-04-10]. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.078. ISSN 07351097. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109707007590>
192. YUYUN, Matthew F, Amanda I ADLER a Nicholas J WAREHAM. What is the evidence that microalbuminuria is a predictor of cardiovascular disease events? *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* [online]. 2005, **14**(3), 271-276 [cit. 2020-05-25]. DOI:

10.1097/01.mnh.0000165895.90748.3b. ISSN 1062-4821. Dostupné z:
<http://journals.lww.com/00041552-200505000-00014>

193. ZUK, P.A., M. ZHU a H. MIZUNO. Multilineage cells from human adipose tissue: implication for cell-based therapies. *Tissue Eng* [online]. 2001, 7, 211-28 [cit. 2020-04-09].
194. NHBLI Working group. Cardiorenal connection in heart failure and cardiovascular disease. *National Heart, Lung and Blood institute* [online]. 2004 [cit. 2020-04-07].

Dopsat cardioneurology

9 Další publikace autora

1. EMMEROVÁ M., BARCAL R, HADRAVSKÝ M, RŮŽIČKA J, BRŮHOVÁ H, OPATRNÝ J, BERGER J, AMBLEROVÁ V.
Hyperbaroxie v léčení apalického syndromu
Prakt. Lék., č. 7, 76, 1996, str. 343-346
2. HŮLA J, MAŠTÁLKA J, BERÁNEK V, OPATRNÝ J, HRUBEŠOVÁ Z, BOČEK P.
Myxom levé síně. Echokardiografická morfologie. Vlastní zkušenosti.
Plzeň. Lék. Sborn., 63, 1996, str. 211-212.
3. SULKOVÁ, Sylvie a J. OPATRNÝ. *Hemodialýza: Kardiovaskulární komplikace*. Praha: Maxdorf-Jessenius, 2000. ISBN 80-859-1222-8.
4. OPATRNÝ J, BOČEK P, WIRTH J, OPATRná S, EISELT J, OPATRNÝ K jr.
Echokardiografie u dialyzovaných
Plzeň.lék.Sborn, 64, 1997: 165-169
5. HŮLA J, OPATRNÝ J, BERAN J
Psychické faktory a srdeční choroby
Čas.Lék.čes., 137, 1998, No 21, p. 643-646
6. GAJDOŠ M, SPUSTOVÁ V, ŠMÍD J, OPATRNÝ J, DZÚRIK R
Carvedilol does not impair either insulin sensitivity or dyslipoproteinemia in essential hypertension
Cor et Vasa, vol. 41, 1999, No 1, p 11-15